



Phytochimie et propriétés pharmacologiques de la plante de *Nigella sativa* et les perspectives thérapeutiques de son miel

Mohamed Aziz Chekatt

► To cite this version:

Mohamed Aziz Chekatt. Phytochimie et propriétés pharmacologiques de la plante de *Nigella sativa* et les perspectives thérapeutiques de son miel. Sciences pharmaceutiques. 2020. hal-03298132

HAL Id: hal-03298132

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298132>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2019

FACULTE DE PHARMACIE

Phytochimie et propriétés pharmacologiques de la plante de *Nigella sativa* et les perspectives thérapeutiques de son miel

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 29/06/2020

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Mohamed aziz CHEKATT**

Né le 27 mars 1967

Membres du Jury

Président :	Mme Dominique LAURAIN-MATTAR	Professeur des universités, Faculté de Pharmacie de Nancy
Directeur : de thèse	Mme Spina ROSELLA,	Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
Membre : du jury	Mme Asmaa EL FATNI	Docteur en pharmacie
Membre du jury :	M.Jean Marie CORDIER	Docteur en pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Marie-Paule SAUDER

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Philippe MAINCENT

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Francine PAULUS

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Gabriel TROCKLE

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

**Section
CNU ***

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER ☞	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPÉL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT ^H	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>

Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF ²	85	<i>Informatique</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Natacha DREUMONT ^H	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU *	Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	86	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET ^H	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET 86 Pharmacie clinique

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD 11 Anglais

✂ En attente de nomination

⚡ Maître de conférences titulaire HDR

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de

l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

**Ð' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes
de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement.**

**Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma
profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les
règles de l'honneur, de la probité et du
désintéressement.**

**Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs
envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun
cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et
mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des
actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes
promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y
manque.**

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

La réalisation de cette thèse a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma reconnaissance.

Je tiens tout d'abord à exprimer toute ma reconnaissance au professeur Dominique LAURAIN-MATTAR, pour avoir acceptée d'être la présidente du jury.

Je voudrais aussi remercier ma directrice de thèse Madame Spina ROSELLA, pour sa patience, et ses précieux conseils.

De même, j'exprime ma gratitude au Docteur Asmaa EL FATNI, pour sa gentillesse et sa disponibilité.

J'adresse aussi mes remerciements au Docteur Jean Marie CORDIER, chez qui j'ai eu l'immense plaisir d'effectuer mes stages de formation.

Enfin, je remercie spécialement et je dédicace ce travail à ma mère, la meilleure des mamans, à mon défunt papa qui demeure toujours un modèle à suivre, à mon épouse qui m'a toujours épaulé, mes enfants, mes frères, mes sœurs, ma famille, ma belle-famille, et à tous mes amis.

Liste des figures

Fig. 1: <i>Nigella sativa</i> , Fleurs, Capsules, Graines	5
Fig. 2: Thymoquinone	9
Fig. 3: Isoprene.....	9
Fig. 4: Saponoside triterpénique.....	11
Fig. 5: saponoside stéroïdique (Structure hexa cyclique <squelette spirostane >).....	11
Fig. 6: Les structures chimiques des principaux composants aromatiques	12
Fig. 7: Structures chimiques des alcaloïdes de <i>N.sativa</i>	13
Fig. 8: Salfredine B11	14
Fig. 9: Acétophénone	14
Fig. 10: Les maladies humaines causées par le stress oxydatif	16
Fig. 11: Les enzymes ciblées par <i>N.sativa</i> et de la thymoquinone	18

Liste des tableaux

Tab. 1: Les différentes espèces du genre <i>Nigella</i>	6
Tab. 2: Les principaux composants aromatiques de <i>N.sativa</i>	10
Tab. 3: Les principales espèces réactives de l'oxygène	15
Tab. 4: Les différents systèmes antioxydants	16
Tab. 5: Sources des différents échantillons du miel de Bangladesh.....	34
Tab. 6: Les caractères physico-chimiques des différents échantillons du miel de Bangladesh.....	35
Tab. 7: Les taux des différents composants des échantillons du miel de Bangladesh	36
Tab. 8: Paramètres physico-chimiques des différents miels	36
Tab.9 : Etude comparative de l'activité anti-oxydante du miel de <i>N. sativa</i> avec celle des différents miels	41
Tab.10: Effet des différentes concentrations du miel sur le <i>Staphylococcus aureus</i> méthicillino sensible et méthicillino résistant par la méthode de dilution en bouillon	44

Abréviations

5-HT: 5-hydroxytryptamine (sérotonine)

A β 1: Peptide bêta amyloïde

Akt: Protéine kinase B

ALAT: ALanine Amino Transférase

Ang II: Angiotensine 2

ASAT: ASpartate Amino Transférase

Bax: Bcl-2-associated X protein

Bcl-2: B-cell lymphoma 2

Bcl-xL: B-cell lymphoma-extra large

CI50: Concentration Inhibitrice médiane

COX: Cyclo-Oxygénase

CYP: Cytochrome P

DL 50: Dose Létale médiane

ERK: Extracellular signal-Regulated Kinase

FBG: Fibrinogène

FBS: Fetal bovine serum

FRAP: Ferric-reducing antioxidant power

FSH: Hormone Folliculo Stimulante

GABA: Gamma-aminobutyric acid

GLUT4: Glucose transporter type 4

GB: Globules blancs

GPx: Glutathion Peroxydase

GR: Globules rouges

GSH: Glutathion réduit

GST: Glutathion S-Transférase

Hb: Hémoglobine

HbA1c: Hémoglobine glyquée

HDL: High Density Lipoprotein

Hep G2: Liver Hepatocellular carcinoma

HT: Hématocrite

HT 15-29: Human colorectal adenocarcinoma cell line

IAP1-2: inhibitor of apoptosis proteins

IFN: Les interférons

iNOS: inducible Nitric Oxide Synthase

LDH: Lactate Déshydrogénase

LDL: Lipoprotéine de basse densité

LH: Hormone Lutéinisante

LPS: LipoPolySaccharide

LTC4: Leukotriene C4

LY: Lymphocyte

MCF-7: Michigan Cancer Foundation-7

MCF-7 (ER+): Michigan Cancer Foundation-7 estrogen receptor positive

MDA : Malon Dialdéhyde

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

MSSA: Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

NADPH: Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

NF-κB: Nuclear Factor Kappa B

Nrf2: Nuclear factor erythroid-2-related factor 2

Ns-LTP1: Nigella sativa Lipid Transport Protein 1

OmpA, F: Outer membrane proteins

ORAC: Oxygen radical absorbance capacity

PAL: Phosphatase Alcaline

PCNA: Proliferating cell nuclear antigen

PLT: Plaquettes

ROS: Reactive Oxygen Species

RNS: Reactive Nitrogen Species

RSH: Rat spontanément hypertendu

SARM: Staphylococcus Aureus Résistante à la Méthicilline

SOD: SuperOxyde Dismutase

STZ: Streptozotocine

STZ SHR: Streptozotocine and spontaneously hypertensive rat

TAS: Total Antioxidant Status

TG: Triglycérides

TiAgNps: Silver doped titanium dioxide nanoparticles

TQ: Thymoquinone

Th1- Th2: Type 1-2 T helper

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VHC: Virus de l'hépatite C

XIAP: caspase inhibitor X-linked inhibitor of apoptosis protein

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
1. Généralités.....	2
1.1. Étymologie.....	2
1.2. Les premières utilisations thérapeutiques.....	2
1.3. Etude botanique.....	3
1.3.1. Systématique.....	3
1.3.2. Description botanique.....	3
1.3.3. Les différentes espèces du genre <i>Nigella</i>	6
2. Composition chimique.....	7
2.1. Glucides.....	7
2.2. Protides.....	7
2.3. Lipides.....	7
2.3.1. Lipides simples.....	7
2.3.2. Lipides complexes.....	8
2.3.2.1. Glycolipides.....	8
2.3.2.2. Glycérophospholipides.....	8
2.4. Les stérols.....	8
2.5. Les tocophérols.....	8
2.6. Les composés aromatiques.....	8
2.6.1. Terpènes.....	9
2.7. Les saponosides.....	10
2.8. Les composés phénoliques.....	11
2.9. Les alcaloïdes.....	13
2.10. Vitamines et sels minéraux.....	14

3. Propriétés pharmacologiques.....	15
3.1. Activité anti-oxydante.....	15
3.2. Propriétés anti-inflammatoires.....	17
3.4. Propriétés antiallergiques.....	19
3.5. Propriétés anti-infectieuses.....	20
3.5.1. Effet Antibactérien.....	20
3.5.2. Antiparasitaire.....	21
3.5.2.1. Anti-leishmaniose.....	21
3.5.2.2. Anthelminthique.....	21
3.5.2.3. Antipaludique.....	21
3.5.3. Antivirale.....	21
3.6. Propriétés anti tumorales.....	22
3.7. Propriétés neurologiques.....	23
3.7.1. Effets sur les fonctions cognitives.....	23
3.7.2. Effets sur les maladies neurodégénératives.....	23
3.7.2.1. Alzheimer.....	23
3.7.2.2. Parkinson.....	23
3.7.3. Effets sur les neuropathies chroniques.....	24
3.7.3.1. Effets sur les maladies psychiatriques.....	24
3.7.3.1.1. La dépression.....	24
3.8. Propriétés métaboliques.....	24
3.8.1. Propriétés antidiabétiques.....	24
3.8.2. Syndrome métabolique.....	26
3.9. Propriétés cardiovasculaires.....	26
3.9.1. Effet hypolipémiant.....	26
3.9.2. Effet antiathérogène.....	27
3.9.3. Effet antihypertenseur.....	27
3.9.4. Effet diurétique.....	28

3.9.5. Effet anti arythmique.....	28
3.10. Propriétés hépato- gastro-intestinales.....	28
3.10.1. Acidité gastrique	28
3.10.2. Helicobacter pylori.	29
3.10.3. Protection hépatique	29
3.11. Activité sur la reproduction	30
3.11.1. Infertilité.	30
3.11.2. Syndrome poly kystique des ovaires.	30
3.12. Activité rénale.	30
3.13. Dermatologie.	31
4. Toxicité.....	32
5. Interactions avec médicaments.	33
6. Miel de la nigelle	34
6.1. Définition générale d'un miel.....	34
6.2. Propriétés physico-chimiques du miel de <i>N. sativa</i>	34
6.3. Propriétés pharmacologiques du miel de <i>N. sativa</i>	43
6.3.1. Activité antimicrobienne	43
6.3.1.1. Effet antibactérien.....	43
6.3.1.2. Activité anti-VIH-1.....	45
7. Potentiel thérapeutique du miel de la nigelle en lien avec son activité anti- oxydante.....	46
7.1. Activité gastro-intestinale.	46
7.2. Activité hépatique.....	47
7.3. Activité pancréatique.....	47
7.4. Activité rénale.	48
7.4.1. Diabète sucré.....	48
7.4.2. Hypertension.....	49
7.5. Les Organes reproducteurs.....	49

7.6. Propriété anti-cancéreuse.....	50
7.6.1. Activité sur le cancer du sein.....	50
7.6.2. Activité sur le cancer colorectal.....	50
CONCLUSION	51

INTRODUCTION

En dépit de l'utilisation très ancienne de la *N. sativa*, dans la pratique médicale, les publications scientifiques, consacrées à cette plante n'ont commencé à apparaître que dans les années 1960.

Au cours de ces dernières années, les recherches se sont multipliées, et les scientifiques avaient montré un très grand intérêt à cette plante.

Axés sur ses graines et leurs extraits, de nombreux travaux avaient mis en évidence leur grande activité thérapeutique.

Seulement, le miel de cette plante, qui n'est qu'un produit direct du butinage des fleurs de Nigelle par les abeilles, n'a pas bénéficié de ce même nombre de travaux, expliquant le manque flagrant de publications qui lui sont propres.

Cela est dû au fait que ce miel est rarissime, et que par nature, les abeilles n'aiment pas trop butiner ces fleurs à goût amer.

Hélas, et devant ce manque quasi-total d'études portant sur ce miel, on ne peut qu'à s'interroger, mais qu'en est-il de ses propriétés ?

Pour y répondre, un plan est établi, où nous étudierons au premier lieu, la plante de *N. sativa* et ses différents usages, ainsi que ses multiples propriétés pharmacologiques, puis nous parlerons des propriétés physico-chimiques du miel de la fleur de la plante, pour terminer avec un chapitre argumentaire quant à son potentiel thérapeutique.

1. Généralités.

1.1. Étymologie.

La dénomination (genre) de *Nigella* avait pour origine la couleur noire de ses graines. Le terme « *nigellus* » est un terme latin diminutif de « *niger* » qui signifie noir.

La nigelle est connue sous différents noms à travers le monde entier, selon qu'il s'agit de ses utilisations culinaires, de ses origines géographiques, ou de sa morphologie.

Habba sawda, ou *habba baraka* sont les deux noms arabes, qui signifient respectivement la graine noire, et la graine bénie.

L'espèce *N. damascena* fait référence à la capitale syrienne Damas, son origine de culture. En Turquie et pour raison d'utilisations traditionnelles, se nomme *çörek otu* qui veut dire l'herbe à pain.

Son nom grecque « *μελάνθιον* » *melanthion*, du préfixe « *melas* » qui veut dire noir, et du suffixe « *anthos* » fleur.

En France, elle est connue sous d'autres noms : nigelle, poivrete, cumin noir, sésame noir, faux cumin.

1.2. Les premières utilisations thérapeutiques.

On peut considérer que la civilisation sumérienne, développée à l'extrême sud de la Mésopotamie (actuel Irak), comme la première civilisation à avoir utilisé les plantes pour des fins thérapeutiques.

Les fouilles archéologiques ont identifié des tablettes d'argile, répertoriant près de 250 plantes dont la *nigelle*, datant de 5000 ans (Saidi, 2010).

La civilisation égyptienne a aussi fait usage des plantes, pour remédier à certaines maladies, comme en ont témoigné les recherches effectuées par Edwin Smith en 1862 dans les ruines de Louksor.

Il a découvert un papyrus rédigé entre 1500 et 1600 avant J-C, citant près de 700 substances dont la majorité est d'origine végétale, dont la nigelle. Elle était indiquée dans les traitements de la toux, affections pulmonaires, maux de dents, allergies. On doit aux arabes la découverte d'autres indications de cette graine, car ils voulaient mieux comprendre les recommandations du prophète Mohammed qui disait : « Prenez cette graine de nigelle car elle contient une guérison pour toute maladie, sauf la mort ».

Le grand médecin Ibn sina (980-1037) connu sous le nom d'Avicenne, a développé dans son ouvrage « la guérison » les indications et le mode d'emploi de la nigelle.

En grillant et réduisant en poudre les graines de nigelle, Ibn sina conseillait de l'inhalé à travers un tissu pour dégager les voies nasales, traiter les dyspnées et les bronchites (AL-NASSIMI, 1984). Pour en finir avec les calculs rénaux, il préconisait de préparer une solution buvable, en faisant dissoudre la poudre de cette plante, dans de l'eau bouillie (Ibn-Sina, 1972). Il n'a pas manqué de citer aussi l'effet aphrodisiaque, en associant l'huile de la nigelle avec l'huile d'olive.

Et pour venir à bout de la gale surinfectée, ou des pustules, il recommandait d'utiliser la poudre de la nigelle avec du vinaigre en cataplasme (Ibn al-qaim, 1957).

1.3. Etude botanique.

1.3.1. Systématique.

Sous règne :Cormophyte

Supra embranchement :Rhizophyte

Embranchement :Spermaphyte

Sous embranchement :Angiosperme

Classe :Eudicotylédone

Sous classe :Audicots archaïques

Ordre :Ranunculales

Famille :Renonculacées

Sous famille :Helloboroidées

Genre :Nigella

Espèce :*Nigella sativa*

1.3.2. Description botanique.

A l'opposé de la classification phylogénétique, basée sur l'étude des relations de parenté entre les êtres vivants, formalisée par Willi Hennig en 1950, Arthur Cronquist a proposé en 1988 une nouvelle classification des Angiospermes, basée sur des critères morphologiques, anatomiques et chimiques.

Vu qu'elle est une plante à graines, la nigelle fait partie de l'embranchement des Spermaphytes.

L'embranchement des Spermaphytes : plantes produisant des graines, à reproduction sexuée, assurée par des gamétophytes (Mabberley, 1987)

Le sous- embranchement des Angiospermes : par opposition aux gymnospermes à graines nues, les Angiospermes ont les graines enfermées dans un fruit.

La classe des dicotylédones : caractérisée par des plantules à deux cotylédons, et des feuilles faites d'un pétiole et un limbe à nervures réticulées (Spichiger, 2002).

La sous-classe des Magnoliidae : les pièces florales sont disposées en hélice sur un réceptacle floral bombé, ou thalamus. Chez la plupart de ces plantes, et après la fécondation, chaque fleur produit de nombreux fruits séparés.

L'ordre des Ranunculales : L'insertion des différentes pièces florales sur le réceptacle est à l'origine des noms accordés aux fleurs de ces plantes qui sont : acycliques, hémicycliques ou cycliques. Les graines sont albuminées ou ex albuminées.

La famille des Ranunculacées : Sont des plantes herbacées, à feuilles généralement sans stipules, simples ou parfois composées, entières ou découpées. Fleurs groupées en inflorescences variées, de type : cyme, grappe, panicule. Les fruits sont des akènes, ou des capsule et follicules comme pour la nigelle (Spichiger, 2002).

Le genre *Nigella* : Il en existe une trentaine d'espèces, originaires d'Europe, Asie, et Afrique du nord. Ce sont des plantes herbacées annuelles, aux feuilles basales et caulinaires, alternes, composées de segments linéaires. Les fleurs sont actinomorphes et bisexuées, généralement solitaires et terminales, se composant de 5 à 25 sépales persistants, libres et pétaloïdes, de 5 à 10 pétales libres. (figure 1)



Figure 1: *Nigella sativa*, Fleurs, Capsules, Graines

1.3.3. Les différentes espèces du genre *Nigella*.

Les trentaines d'espèces répertoriées à ce jour, sont mentionnées dans le tableau ci-dessous.

Tableau I: Les différentes espèces du genre *Nigella*

<i>N. assyriaca</i> Z	<i>N. unguicularis</i> L.S
<i>N. amoena</i> S.	<i>N. verrucosa</i>
<i>N. bucharica</i>	<i>N. arvensis</i> L. (<i>Nigelle des champs</i>)
<i>N. ciliaris</i>	<i>N. bicolor</i>
<i>N. corniculata</i> D.C.	<i>N. carpatha</i>
<i>N. damascena</i> L. (<i>Nigelle de Damas</i>)	<i>N. cilicica</i>
<i>N. deserti</i>	<i>N. cretica</i>
<i>N. doerfleri</i>	<i>N. degenii</i>
<i>N. fumariifolia</i> K.	<i>N. divaricata</i>
<i>N. glandulifera</i> (<i>Nigelle de Chine</i>)	<i>N. elata</i> B.
<i>N. indica</i>	<i>N. gallica</i> (<i>Nigelle de France</i>)
<i>N. latisecta</i> P.H.D.	<i>N. hispanica</i> (<i>Nigelle d'Espagne</i>)
<i>N. orientalis</i> (<i>Nigelle orientale</i>)	<i>N. lancifolia</i> H.
<i>N. papillosa</i>	<i>N. nigellastrum</i> (<i>Garidelle fausse</i>)
<i>N. sativa</i> L.	<i>N. oxypetala</i> L.
<i>N. truncata</i>	<i>N. segetalis</i> B.
<i>N. stellaris</i> B.	<i>N. persica</i>

2. Composition chimique.

Selon les méthodes utilisées pour étudier la composition de la graine, les proportions des différents composants varient, tout en restant dans un même ordre de grandeur.

Une richesse en nutriments a été mise en évidence, regroupant des lipides, des protides, des glucides, des fibres alimentaires, des sels minéraux, des vitamines, des dérivés terpéniques, des flavonoïdes, des saponines, et des alcaloïdes.

2.1. Glucides.

Les graines de *N. sativa* sont constituées de 33-34 % de glucides.

Le glucose était le premier sucre mis en évidence par les premières recherches avant que le maltose et le saccharose soient découverts plus tard par l'équipe de Gupta en utilisant la méthode d'extraction alcoolique de l'huile de *N. sativa* (Nergiz et Otles, 2003).

En étudiant le métabolisme des graines de *N. sativa*, des recherches récentes ont montré que la nature des sucres varie selon le stade de développement de la plante, c'est-à-dire présence des sucres (arabinose, lyxose, xylose) au début, puis une diminution progressive jusqu'au stade de la dessiccation où le galactinol et le raffinose feront leur apparition.

2.2. Protides.

Représentent 16-20 % du total des constituants.

Les graines de *N. sativa* constituent une excellente source des acides aminés, y compris des acides aminés essentiels (18 acides aminés dont la totalité des acides aminés essentiels) avec prédominance, d'arginine, d'acide aspartique, et d'acide glutamique.

Une protéine transporteuse de lipides *Ns-LTP1* a été isolée par des chercheurs russes, qui a comme propriété d'inhiber le développement de certains champignons (Oshchepkova et al., 2009).

2.3. Lipides.

Un fort pourcentage de lipides a été retrouvé dans les graines de *N. sativa* compris entre 22-53 %.

2.3.1. Lipides simples.

Elles représentent environ 97% du total lipidique de la graine.

Les glycérides : formées majoritairement par les triglycérides (80% du total).

Acides gras libres : on les retrouve à hauteur de 14,3-16,2 %.

Les acides gras insaturés représentent de 70.-86 % du total, dont l'acide linoléique est majoritaire (45,5-70,8 %), suivi par l'acide oléique (16,2-25 %)

Les acides gras saturés sont représentés par l'acide palmitique, acide arachidique, acide myristique (Nickavar, et al., 2003).

2.3.2. Lipides complexes.

Elles représentent 3% du total lipidique, comprenant les glycolipides et les phospholipides (Ramadan, 2007).

2.3.2.1. Glycolipides.

Une équipe de recherche a réussi à séparer la totalité des glycolipides, ainsi que d'évaluer leur taux qui est de 2,59 g /100 g d'huile. Six sous-classes ont pu être identifiées dont le diagalactosyldiacylglycérol représentant 55,6%, suivi de cérébroside (11,9%).

La composition en acides gras est quasi-identique pour les sous-classes, dont l'acide linoléique restant majoritaire, suivi de l'acide oléique et de l'acide palmitique (Mohammadimanesh, et al., 2016).

2.3.2.2. Glycérophospholipides.

La sous-classe majoritaire est la phosphatidylcholine (46-48 %), suivie de la phosphatidyléthanolamine, la phosphatidylsérine, le phosphatidylinositol, le phosphatidylglycérol, la lyso-phosphatidyléthanolamine et de la lyso-phosphatidylcholine.

Ces différentes classes sont composées majoritairement par les acides gras suivants : acides linoléiques, oléiques et palmitiques (Ramadan, et Mörsel, 2003).

2.4. Les stérols.

Représentent environ 2% de l'huile fixe, sous les deux formes libre et estérifiée. Six types ont pu être identifiés, dont le β -sitostérol est majoritairement représenté (60%), suivi de stigmastérol (20 %), puis à des taux faibles le Δ^5 -avénastérol, le Δ^7 -avénastérol, le campestérol, et l'isofucostérol (Cheikh-Rouhou, 2006).

2.5. Les tocophérols.

Ils représentent environ 0.021 % du total lipidique, comprenant toutes les espèces qui sont : α -tocophérol, β –tocophérol, γ –tocophérol, et δ –tocophérol.

2.6. Les composés aromatiques.

A ce jour environ 100 composants aromatiques ont été isolés, représentant entre 0.4 et 2.4% du total des constituants de la graine de *N. sativa* (Ramadan, 2007). Synthétisés au niveau

des cytoplasmes des cellules, ces composants migrent pour être excrétés à travers les poches à essence. Les deux principales voies de synthèse sont :

- La voie des terpènes : à partir de l'isopenténylpyrophosphate, donnant naissance à des composants plus complexes (mono, sesqui, triterpenes) par combinaisons.
- La voie des phénylpropanes produisant des composés en C9 ainsi que leurs dérivés.

Il existe en parallèle d'autres voies de synthèse, produisant de l'alcool, aldéhyde, acide...mais en très faibles quantités (Morel, 2008).

2.6.1. Terpènes.

Ils sont composés d'unités variables d'isoprène (figure 2), comptant plusieurs molécules, dont le principal est la thymoquinone (figure 3) en forte teneur, connue pour ses propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires, antihistaminiques, antibactériennes et anticancéreuses, qui seront revues plus en détail dans les chapitres qui suivent.

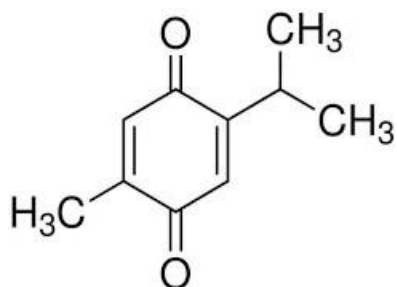


Figure 2 : Thymoquinone

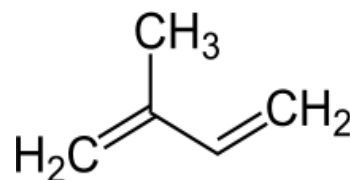


Figure 3 : Isoprene

Tableau II : Les principaux composants aromatiques de *N. sativa* (Hina Younus, 2018)

Compound	Percentage	Compound	Percentage
α -Thujene	2.4	<i>p</i> -Cymene-8-ol	0.4
3-Methyl Nonane	0.6	Nerol	1.3
α -Pinene	1.2	Estragole	1.9
Sabinene	1.4	Dihydrocarvone	0.3
β -Pinene	1.3	Carvone	2.0
Myrcene	0.6	Thymoquinone	11.8
n-Decane	0.4	Anisaldehyde	1.7
α -Phellandrene	0.6	Trans-Anethole	27.1
<i>p</i> -Cymene	9.0	Carvacrol	3.7
Limonene	4.3	α -Longipinene	0.3
1-Methyl-3-propyl benzene	0.7	<i>n</i> -Tetradane	0.2
γ -Terpinene	0.5	Longifolene	5.7
1-Ethyl-2,3-dimethyl benzene	0.2	Uvidine	1.3
2(1H)-Naphthalenone	2.6	Myristicin	1.4
Fenchone	1.1	<i>n</i> -Hexadecane	0.2
Terpinen-4-ol	0.7	Apiole	1.0
Total	27.6		60.3

2.7. Les saponosides.

Les saponosides sont des hétérosides à poids moléculaire élevé dont la partie aglycone (sapogénine) est un stérol ou un tri terpène. Ils sont solubles dans l'eau, et doués de propriétés anti-oxydantes.

L' α -hédérine présente dans la *N. sativa* en est un excellent exemple, en plus de plusieurs autres composés apparentés isolés récemment, procurant à la *N. sativa* des effets anti-oxydants (Taskin et al., 2005).

La génine stéroïdique possède un squelette à C27 à noyau spirostane comportant 6 cycles.

La génine tri terpénique possède un squelette à C30, formé d'un noyau tetracyclique.

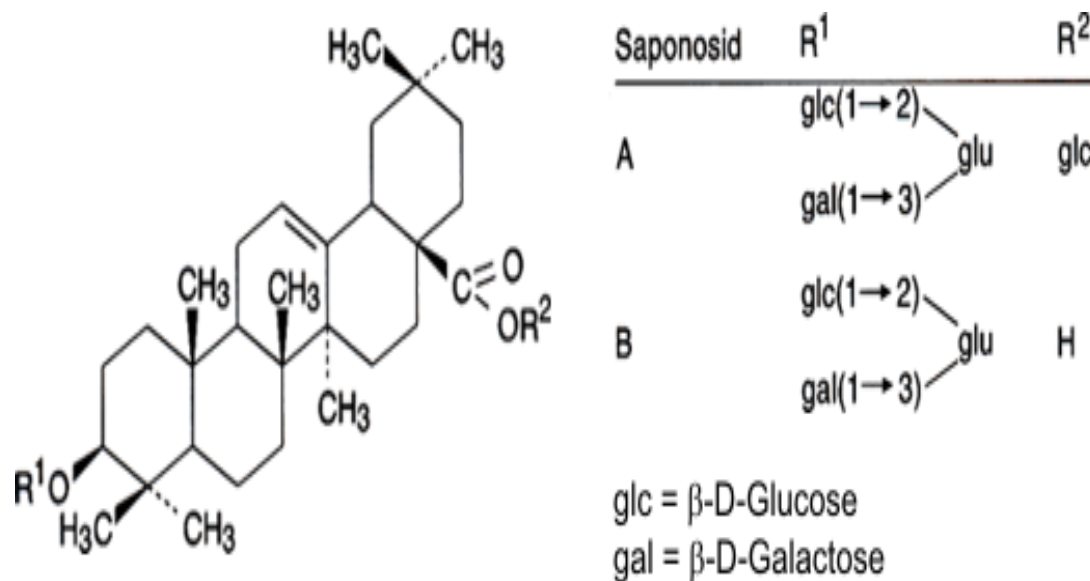


Figure 4: Saponoside triterpénique

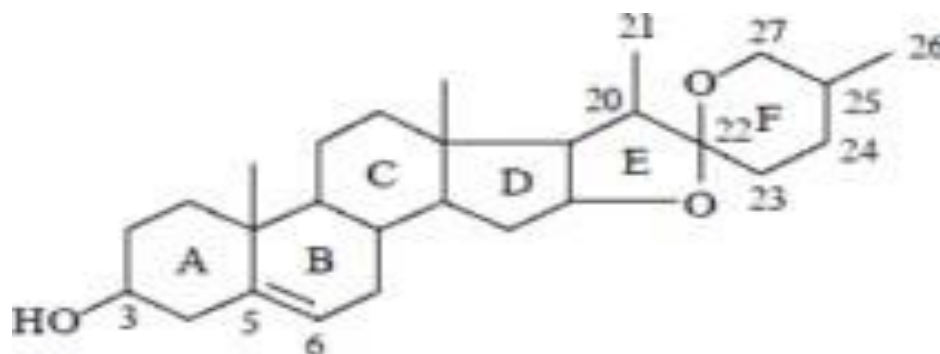


Figure 5: Saponoside stéroïdique (structure hexa cyclique <squelette spirostane >)

2.8. Les composés phénoliques.

Les composés phénoliques sont constitués d'un noyau formé au moins de deux groupes phénoliques donnant des structures complexes.

Les flavonoïdes forment une sous-classe de ces composés, considérés comme responsables des couleurs vives des fleurs, et des fruits.

Il a été rapporté que la majorité des composés phénoliques présents chez la *N. sativa*, sont sous forme liée à des esters (liés aux parois cellulaires).

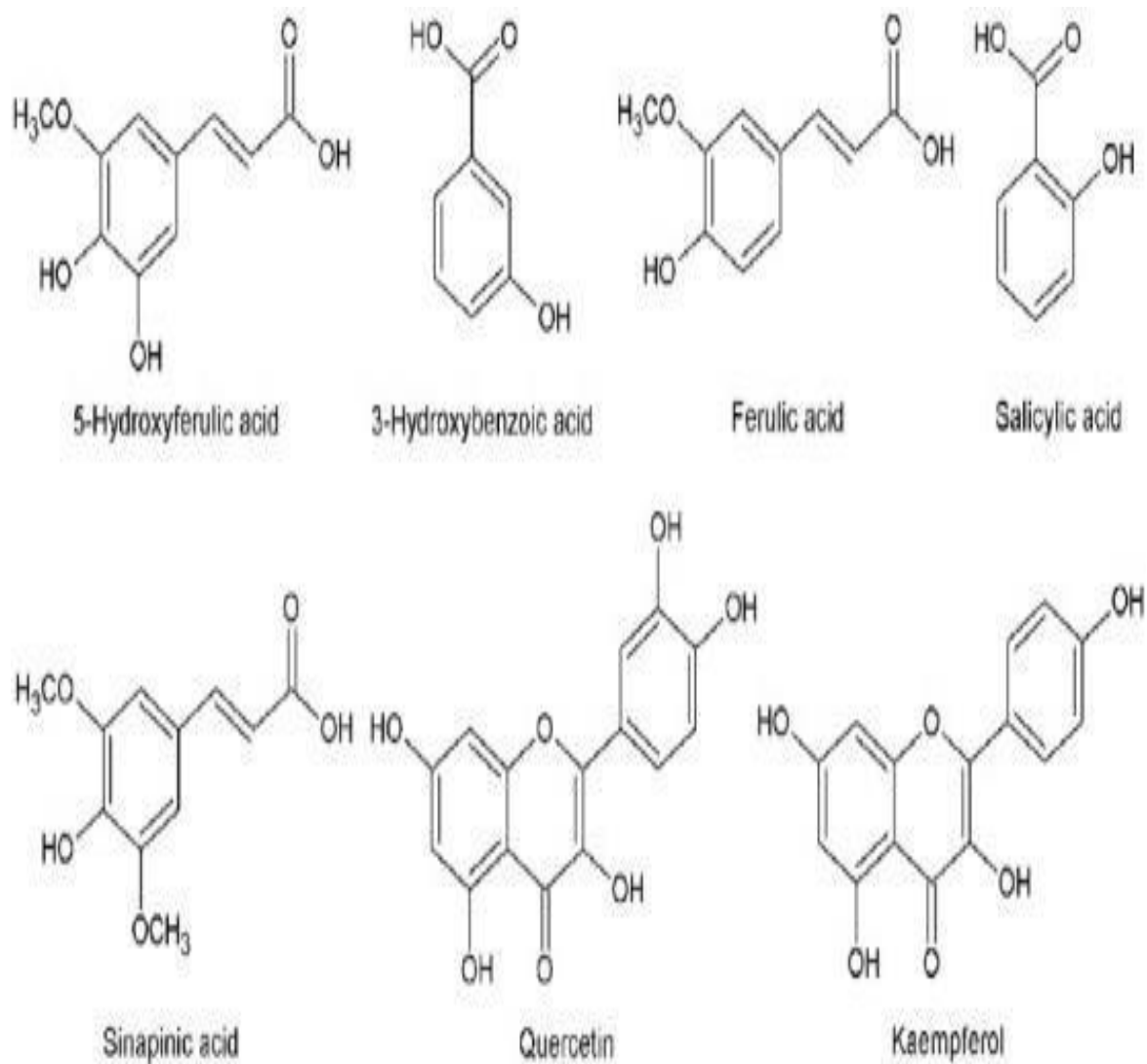


Figure 6: Les structures chimiques des principaux composants aromatiques (Anela et al., 2017).

2.9. Les alcaloïdes.

Sont des composés organiques, comportant au moins un atome d'azote inclus dans un hétérocycle (cycle composé de carbone et d'azote).

Ils existent sous plusieurs formes (solubles, sels, ou combinés avec des tanins), doués d'activités pharmacologiques à des doses faibles et appropriées, deviennent très toxiques à fortes doses.

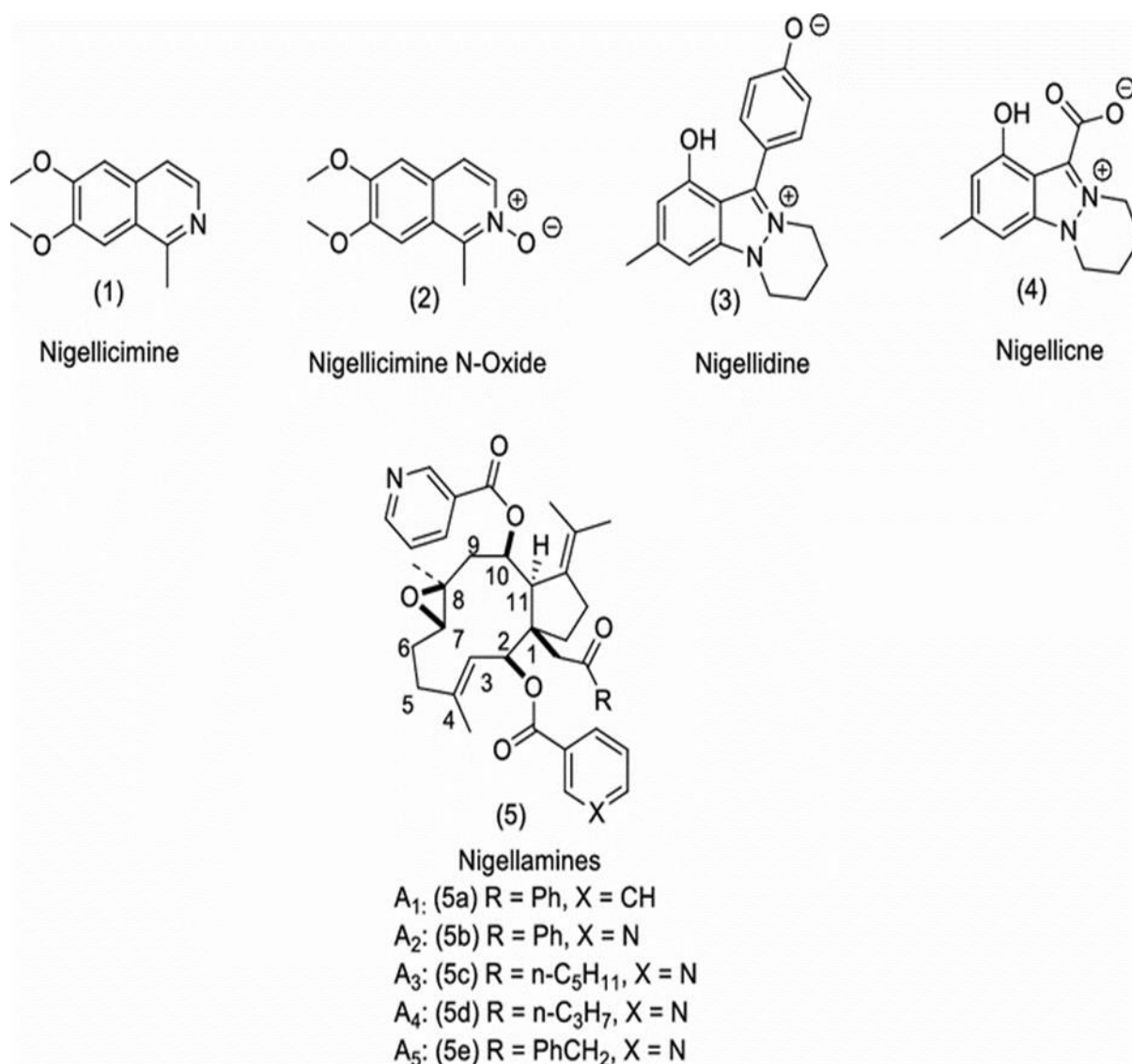


Figure 7: Structures chimiques des alcaloïdes de *N. sativa* (Chemical, 2016).

2.10. Vitamines et sels minéraux.

Un ensemble très large de vitamines, fait la richesse des graines de *N. sativa*, qui comprend : Vit A, B1, B2, B6, PP, Acide folique, β carotène, et vit K1.

Il en est de même pour les sels minéraux, dont la teneur est importante, surtout pour le potassium (1,18 % de poids total de la graine), suivi du calcium (0,188 %), sodium (0,0853%), fer (0.0575%), sélénium (0,27-0,54 mg /kg).

2.11. Autres molécules.

La salfredine B11 (figure 5), le nigephenol C, le nigephenol B, l'acetovanillion, l'acide p-hydroxybenzoïque, l'acétophénone (figure 6), et le p-hydroxybenzaldéhyde, ont été isolés pour la première fois à partir des graines de *N. sativa* (X Liu et al., 2019).

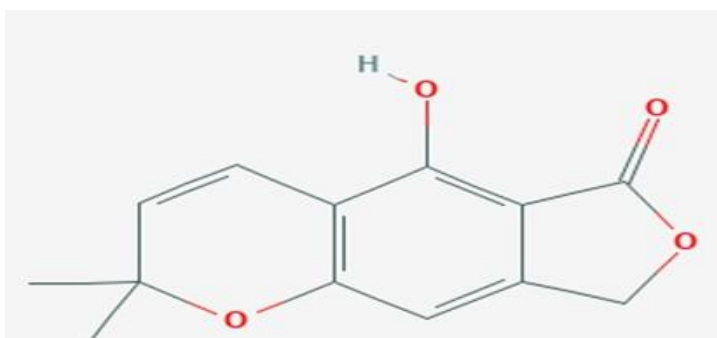


Figure 8: Salfredine B11

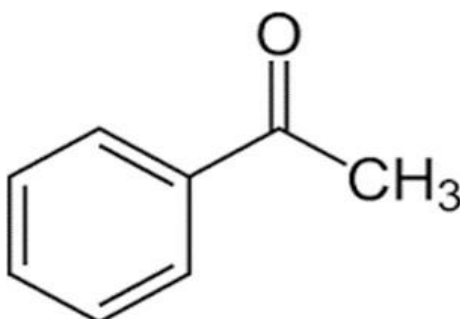


Figure 9: Acétophénone

3. Propriétés pharmacologiques.

Depuis plus d'une cinquantaine d'années déjà, les bienfaits de la *N. sativa* ont été démontrés par de nombreux travaux scientifiques, qui se sont intensifiés ces dernières années, confirmant sans ambiguïté aucune, ses différentes activités.

3.1. Activité anti-oxydante.

Il convient de rappeler que les réactions d'oxydoréduction cellulaires produisent des espèces agressives qui sont : les espèces activées de l'oxygène (ROS), et les espèces activées de l'azote (RNS) (Dr Méd, 2010).

A des concentrations faibles, ces espèces assurent dans les conditions physiologiques, la protection et la régulation de la cellule, agir comme second messenger cellulaire, le maintien de son homéostasie, et la participation dans la défense immunitaire.

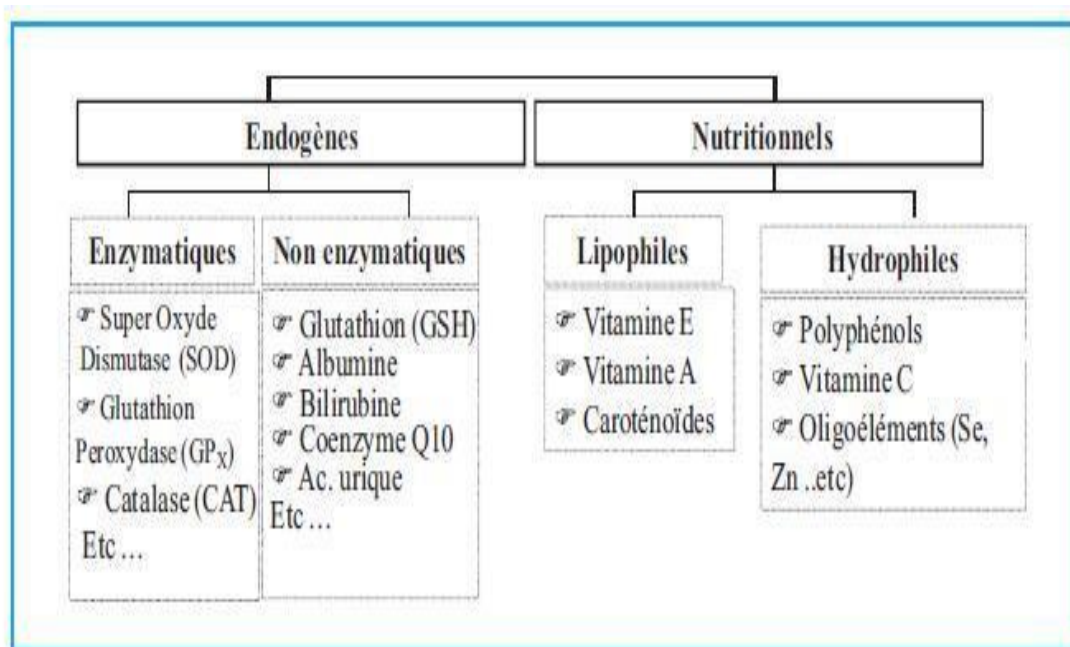
Leur maintien à des concentrations faibles et non toxiques, est assuré par des systèmes antioxydants enzymatiques et non enzymatiques de l'organisme (Di Meo et al., 2016).

A fortes concentrations, le rapport oxydants/antioxydants s'altère, provoquant des dégâts irréversibles : inactivation des protéines, cassures dans l'acide désoxyribonucléique (ADN), dégradation des sucres, oxydation des lipoprotéines et déclenchement des processus de peroxydation lipidique au sein de la membrane cellulaire en s'attaquant aux acides gras polyinsaturés, suite auxquels apparaîtront de très nombreuses pathologies touchant aux divers organes et systèmes de l'organisme (Di Meo et al., 2016).

Tableau III: Les principales espèces réactives de l'oxygène (<https://www.hebedesandes.com/le-stress-oxydatif/>)

Reactive oxidant species			
Radicals		Non-radicals	
Hydroxyl	$\bullet\text{OH}$	Peroxynitrite	ONOO^-
Alkoxyl	$\text{L(R)O}\bullet$	Hypochlorite	^-OCl
Hydroperoxyl ^a	$\text{HOO}\bullet$	Hydroperoxide ^b	L(R)OOH
Peroxyl	$\text{L(R)OO}\bullet$	Singlet oxygen	$^1\Delta\text{O}_2$
Nitric oxide ^c	$\text{NO}\bullet$	Hydrogen peroxide ^d	H_2O_2
Superoxide ^d	$\text{O}_2^{\bullet-}$		

Tableau IV: Les différents systèmes antioxydants (<https://www.hebedesandes.com/le-stress-oxydatif/>).



Différentes sources d'antioxydants dont dispose l'organisme pour répondre aux situations de stress oxydant.

Quelles sont les maladies liées au stress oxydatif? (*)

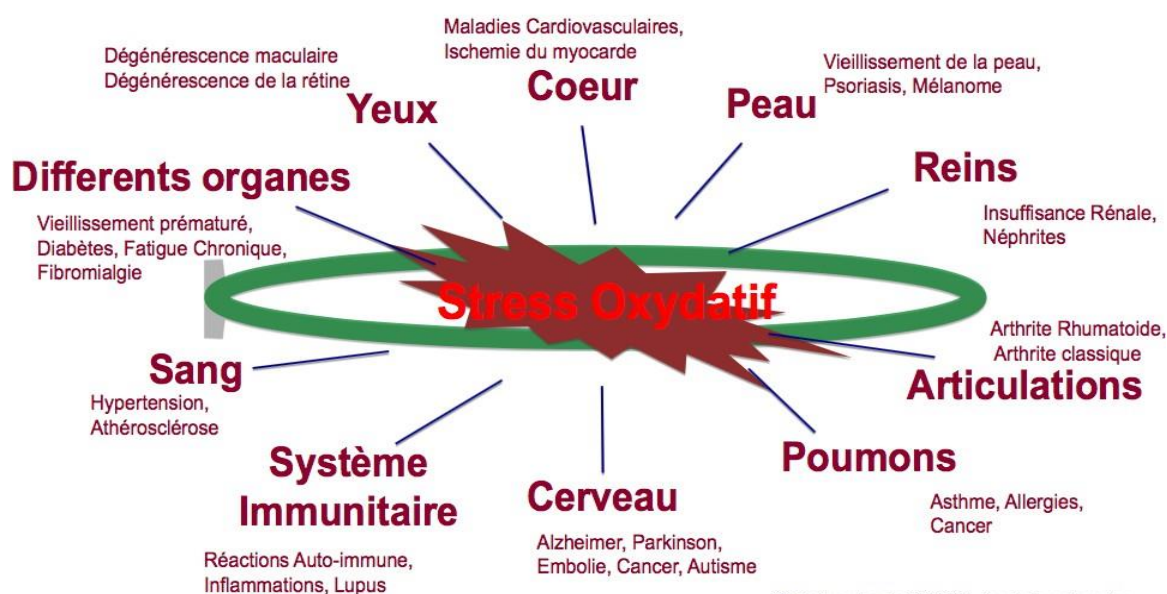


Figure10: Les maladies humaines causées par le stress oxydatif (<https://www.hebedesandes.com/le-stress-oxydatif/>).

Afin de démontrer la capacité de la *N. sativa* à lutter contre le stress oxydant, une étude *in vivo* a été menée sur des rats, chez lesquels un stress oxydant a été induit par l'administration de chlorure de cadmium (CdCl_2) (N. Kehili, 2017).

Le CdCl_2 est un produit à demi vie biologique très longue (20 à 40 ans), qui en s'accumulant au niveau des organes cibles, provoque une dégénérescence cellulaire, des dommages organiques et tissulaires (hématotoxicité, hépatotoxicité, et néphrotoxicité), des altérations des diverses voies métaboliques (métabolisme des acides nucléiques et des glucides, synthèse des protéines et des systèmes enzymatiques), et enfin une perturbation du profil lipidique et des éléments de la formule sanguine (GB, GR, HB, HT, PLT, LY) (Bernhoft, 2008). D'autres effets en faveur d'une pro oxydation, peuvent apparaître tels qu'une diminution du taux de GSH tissulaire, et de l'activité enzymatique de la GPx, ainsi qu'une augmentation du taux de Malon dialdéhyde (MDA) et de l'activité enzymatique de la GST (Ikediobi et al., 2004). L'addition des graines de la nigelle broyées dans l'alimentation des rats, à raison de 5 mg/kg de poids corporel, a fait moduler la toxicité du cadmium, en corrigeant toutes les anomalies suscitées :

- Régénération du GSH, et normalisation des taux du MDA, GST, GPx, CAT, conduisant à une amélioration du système antioxydant.
- Normalisation de l'hémogramme.
- Diminution de la cytolysse cellulaire, par opposition aux liaisons covalentes des ROS aux lipides membranaires.
- Suppression des perturbations hépatiques, et restauration du statut enzymatique (transaminases [ASAT, ALAT], phosphatase alcaline [PAL] et lactate-déshydrogénase [LDH]).
- Normalisation du profil lipidique (triglycérides et cholestérol) (N. Kehili, 2017).

3.2. Propriétés anti-inflammatoires.

Plusieurs études ont attribué l'action anti-inflammatoire essentiellement à la thymoquinone, qui agit selon différents mécanismes :

- ❖ Atténuation de la réponse pro inflammatoire dans les mastocytes stimulés en modulant la trans-activation nucléaire, ce qui conduit au blocage de la production du facteur de transcription pro-inflammatoire NF-kappaB et de la cytokine TNFalpha (Martin et Fresno, 2000).
- ❖ Modulation de la formation de l'interleukine-1beta ($\text{IL-1}\beta$), de la métallo protéinase 13 (MMP-13), et de la prostaglandine E2 (Vaillancourt et al., 2011).
- ❖ Inhibition de la formation de leucotriènes dans le sang humain, en inhibant l'activité de la 5-lipoxygénase et de la leucotriène C4 (LTC_4) – synthase (Mansour et Tornhamre, 2004).

- ❖ Amélioration des paramètres inflammatoires (normalisation des taux des éosinophiles et des immunoglobulines totales) (Koshak et al., 2017)
- ❖ Inhibition de la libération d'histamine (Mukhtar et al., 2018).
- ❖ Inhibition de la COX-2 (Marsik et al., 2005).
- ❖ Inhibition de l'enzyme oxyde nitrique synthase (iNOS), catalysant la production de l'oxyde nitrique radicalaire (NO) (El-Mahmoudy et al., 2002).
- ❖ Inhibition des T helper 2(IL-4, IL-13 et IL-10) (El Gazzar et al., 2006).

Cette action anti-inflammatoire est exercée en plus de la thymoquinone, par d'autres composés dont l'effet est moins marqué :

Le thymol exerçant son effet sur la COX-1, et la thymohydroquinone sur la COX-2 (Marsik et al., 2005).

La figure 11 ci-dessous récapitule les différentes molécules cibles, illustrant les deux activités : anti-oxydante et anti-inflammatoire.

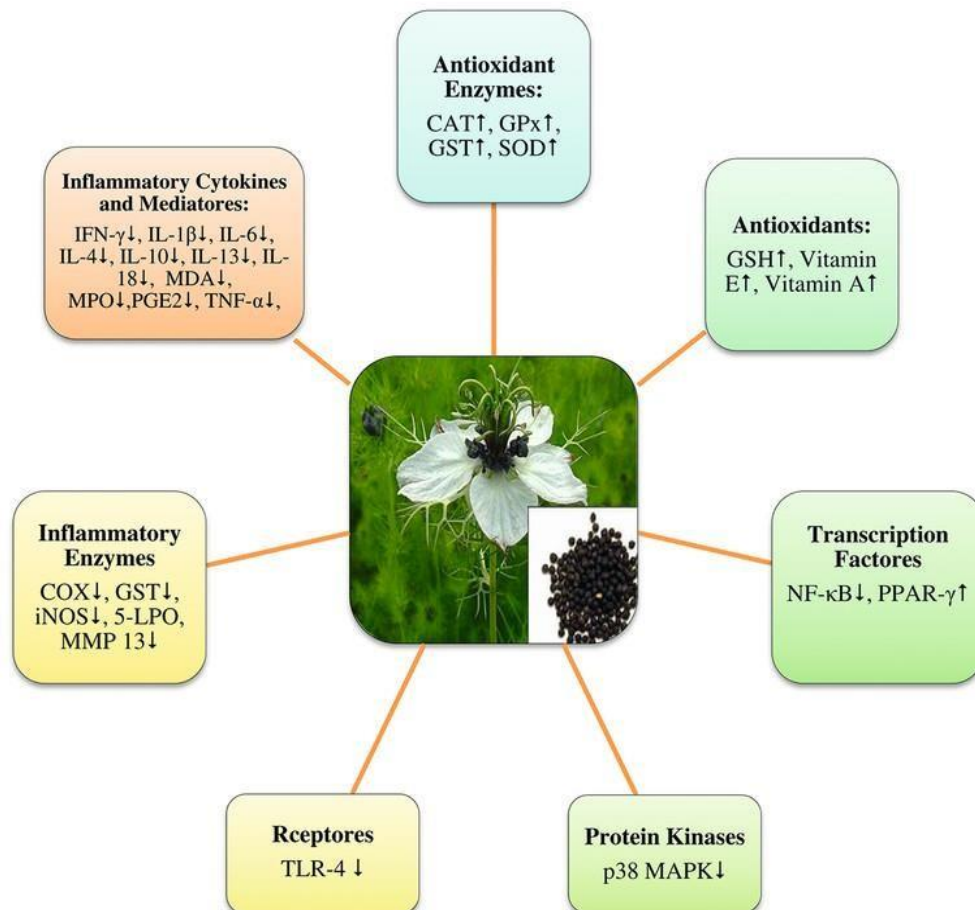


Figure 11: Les enzymes ciblées par *N. sativa* et de la thymoquinone (Bahareh et Hosseinzadeh, 2016).

3.3. Propriétés immunomodulatrices.

Une étude avait eu pour objectif d'évaluer l'effet de la *N. sativa* sur la réponse immunitaire a été réalisé chez des rats, au repos ainsi qu'après exercices d'entrainements réalisés sur un tapis roulant (Zahra et al., 2014)

Les rats étaient divisés sur 6 groupes : groupe non traité et sédentaire (C¹), groupe traité par *N. sativa* et sédentaire (NC²), groupe non traité et modérément entraîné (MT³), groupe traité par *N. sativa* et modérément entraîné (NM⁴), groupe non traité et surentrainé (OT⁵), groupe traité par *N. sativa* et surentrainé (NO⁶).

Ayant soigneusement analysé les résultats des dosages de CYTOKINES: IL-4, IL-6, IL-10, TNF α , observés chez les différents groupes, et après avoir procédé au calcul des ratios: IFN- γ /IL4, IL-6/IL-10, TNF α /IL-10, les analyses statistiques faites par l'équipe de recherche avaient conclu que l'administration prolongée de *N. sativa* pouvait modifier le système immunitaire, aussi bien par stimulation des cytokines pro et anti-inflammatoires que par modification du rapport Th1 / Th2 en inhibant la réponse Th2. Il convient de rappeler qu'une inhibition de la réponse Th2 conduit à l'arrêt de la fabrication des IgE, et par conséquent à la prévention des inflammations dues aux éosinophiles. Cependant une augmentation de la réponse Th1, fait stimuler la défense anti-infectieuse.

3.4. Propriétés antiallergiques.

Une étude réalisée sur 28 enfants asthmatiques, à l'hôpital général de Saiful Anwar, en Indonésie (Wisnu et al., 2018), où un essai randomisé contrôlé à simple insu s'est effectué. Répartis sur deux groupes, et soumis tous aux traitements médicamenteux conventionnels, seul un groupe de 14 patients avait bénéficié d'un traitement supplémentaire, comprenant une dose de 15 à 30 mg/ kg par jour de l'huile de *N. sativa*, et ce pendant 8 semaines.

Ayant effectué des mesures des taux d'IgE et des éosinophiles en amont et en aval du traitement par la *N. sativa*, les chercheurs ont constaté une réduction significative des éosinophiles sanguins ($6,89 \pm 2,916\%$ vs $4,89 \pm 1,546\%$), et des IgE sériques ($703,88 \pm 390,438$ UI / ml vs $385,98 \pm 214,479$ UI / ml) dans le groupe traité par la nigelle, ainsi qu'une

¹Control sedentary rats

²control sedentary +*N. sativa*

³moderate trained

⁴moderate trained +*N. sativa*

⁵Overtrained

⁶Overtrained +*N. sativa*

amélioration du score ACT (test de contrôle de l'asthme) ($16,57 \pm 2,533$ vs $20,29 \pm 1,816$), associée à un meilleur contrôle clinique de la maladie.

3.5. Propriétés anti-infectieuses.

3.5.1. Effet Antibactérien.

En étudiant l'extrait aqueux et méthanolique des graines de *N. sativa*, un effet antibactérien sur *Streptococcus pyogenes* et *Pseudomonas aeruginosa* a été mis en évidence par une équipe de recherche, où la sensibilité du *P.aeruginosa* était plus accrue à la solution méthanolique que celle de SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la methicilline) (Komal et al., 2016).

Un effet pareil de ces extraits, avait été constaté sur d'autres germes : *Streptococcus agalactiae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus cloacae* selon une autre étude (Khanssa et al., 2018).

Hussein ahmed a montré qu'une solution aqueuse à base de graines broyées de *N. sativa* concentrée à 300 mg / ml, avait également exercé un pouvoir inhibiteur sur *Staphylococcus aureus* (Hussein et Nageeb, 2010).

Ce pouvoir bactéricide de la nigelle a été attribué à ses différents composants : la thymoquinone, les saponines et les alcaloïdes, dont les actions ont pu affecter la motilité, la formation de biofilm, et l'expression de certaines protéines et LPS de la membrane externe des bactéries (Mohamed et Eman, 2017).

Les trois constituants avaient tous selon les tests réalisés, la capacité à réduire la formation de biofilm par *E.coli*, *P. aeruginosa* et *Sh. flexneri*, mais seules les saponines et les alcaloïdes ont montré un pouvoir de réduire la formation de bio film par *K. pneumoniae* et *Sal. typhimurium*. Quant à La thymoquinone, elle s'est montrée capable d'inhiber la motilité d'*E. coli*, de *P. aeruginosa* et de *Sal. typhimurium*.

Des changements des expressions des protéines de la membrane externe de l'*E. coli* et *P. aeruginosa* ont également été observés. Parmi lesquels, les quantités d'OmpF ont diminué et celles d'OmpA ont augmenté chez *E. coli*. Cependant c'était plutôt l'Opr qui a été affecté chez *P. aeruginosa*. Une confirmation de ces changements a été apportée par la microscopie électronique en constatant des modifications morphologiques de *S. aureus* et *P. aeruginosa* (Mohamed et Eman, 2017).

3.5.2. Antiparasitaire.

3.5.2.1. Anti-leishmaniose.

Actuellement le traitement de la leishmaniose cutanée pose deux grandes difficultés, l'une concernant la toxicité des médicaments, et l'autre en rapport avec la résistance développée par les leishmanies vis-à-vis du traitement.

Afin de remédier à ce problème, des chercheurs ont étudié l'association des TiAgNps avec l'huile de la *N. sativa*, avec laquelle les taux de prolifération des promastigotes de *L. tropica* ont diminué de 1,5 à 25 fois et les valeurs de l'activité métabolique entre de 2 à 4 fois, montrant une inhibition quasi totale des promastigotes. Des effets destructeurs sur les amastigotes de *L. tropica* ont également été observés, avec inhibition de leur activité métabolique jusqu'à 5 fois, et production de grandes quantités d'oxyde nitrique, empêchant ainsi la conversion d'amastigotes en promastigotes (Emrah et Adil, 2016). Cette association des TiAgNps avec l'huile de la *N. sativa* constitue donc une formulation plus efficace, et plus sûre.

3.5.2.2. Anthelminthique.

Suite à une étude récente, les cestodes et les nématodes se sont montrés sensibles à l'huile de *N. sativa*, le nombre total d'ovules déposés dans le foie et dans l'intestin, se sont considérablement réduits (Mahmoud et al., 2002), un effet pareil s'est également produit avec *Hymenolepis nana* (Ayaz et al., 2007)

3.5.2.3. Antipaludique.

La nigelle possède une activité antipaludique dose-dépendante, démontrée par l'utilisation des extraits de *N. sativa*, contre des infections à plasmodium *in-vivo* et *in-vitro*. Un extrait de la nigelle d'une concentration de 50 µg / ml, a réussi à inhiber complètement la croissance du *Plasmodium falciparum* (Abdulelah et Zainal-Abidin, 2007).

3.5.3. Antivirale.

Dans le cadre d'une étude sur l'huile de *N. sativa*, un patient atteint d'hépatite C (VHC) non éligible au traitement par IFN- α , ayant reçu pendant trois mois consécutifs une capsule d'huile (450 mg) trois fois par jour, a vu ses résultats s'améliorer. Une diminution significative de la charge virale, et une amélioration du stress oxydatif se sont observées, associées à une augmentation de l'activité anti-oxydante, des taux des protéines, du nombre des globules rouges et des plaquettes.

La correction du taux des globules rouges est probablement liée à la diminution du taux de peroxyde lipidique de la membrane, conduisant à une réduction du phénomène de l'hémolyse. La glycémie s'est aussi améliorée, laissant croire à une influence modulatrice potentielle de la nigelle sur l'intolérance au glucose induite par le VHC (Barakat et al., 2013).

Dans le même contexte, l'effet antiviral de l'huile de *N. sativa*, a été mis en évidence par une équipe de recherche qui a pris le *Cytomégalo virus murin* (MCMV) comme modèle, où une administration intra péritonéale d'huile de la nigelle à des souris infectées, a montré un pouvoir inhibiteur absolu des titres viraux, aussi bien au niveau du foie, qu'au niveau de la rate, lors du troisième jour de l'infection.

En comparaison avec les souris témoins, la charge virale hépatique et splénique chez les souris traitées par la nigelle s'est significativement réduite. Cet effet antiviral correspondait à une augmentation du taux sérique d'interféron gamma, du nombre de lymphocytes T CD4 +, et de la fonction de suppression et du nombre de macrophages. Au dixième jour de l'infection le titre viral était indétectable (Salem et Hossain, 2000).

3.6. Propriétés antitumorales.

La thymoquinone a montré un effet antiprolifératif sur les cellules cancéreuses HeLa. Ce pouvoir a été évalué par l'utilisation du bromure de 3- [4, 5-diméthylthiazol-2-yl] -2,5-diphényltétrazolium (MTT). La mort cellulaire était significativement plus élevée dans le groupe de cellules cancéreuses traitées par la thymoquinone, que chez les cellules cancéreuses non traitées. Ainsi son efficacité dépendait de sa concentration utilisée (effet dose dépendant), où le nombre de cellules viables a diminué considérablement avec l'augmentation de la dose administrée (Butt et al., 2019)

Une autre étude a été menée dans ce même contexte, où le pouvoir inhibiteur des extraits aqueux des graines de la nigelle sur la croissance des cellules cancéreuses du sein MCF-7, a été mis en évidence, et selon laquelle la CI50 était située entre 11,7 et 12 µg / ml. L'étude s'est intéressée en outre aux modifications morphologiques de ces cellules traitées par l'extrait de *N. sativa*, où elles étaient évaluées quantitativement et qualitativement après 24 heures d'exposition. Le rapport surface plasmique, noyau des cellules est resté stable, conduisant à conclure que l'extrait aqueux de la nigelle présente un effet inhibiteur significatif de la viabilité de MCF-7 (Muhammad Solehuddin Bumidin et al., 2018).

Une autre recherche menée récemment, dans laquelle le mécanisme antiprolifératif de la nigelle a été élucidé. En effet la thymoquinone induit l'apoptose, dont la régulation se fait comme suit : augmentation de p21 et p53, inhibition de Bcl-2, activation des caspases -8, -9 et -3 et augmentation du rapport Bax / Bcl-2. (Hamid Mollazadeh et al., 2017).

Une élévation des niveaux des suppresseurs de tumeurs, associée à une diminution de la p-Akt, constitue un autre effet apoptotique de la thymoquinone, laquelle et en raison de ses effets inhibiteurs sur le TNF-α, pourrait supprimer IAP1, IAP2, Bcl-2, Bcl-xL, XIAP, la survivine, la COX-2, et la cycline D1, tous considérés comme produits géniques régulés par NF-κB . Enfin une inhibition de l'activation d'ERK et d'Akt du VEGF serait aussi possible par *N. sativa* mais dépendant d'autres mécanismes anticancéreux (Hamid Mollazadeh et al., 2017).

3.7. Propriétés neurologiques.

3.7.1. Effets sur les fonctions cognitives.

La nigelle contribue efficacement à la gestion de nombreux troubles neurologiques. Une administration intra gastrique de la thymoquinone concentrée à 20 mg / ml à des rats ayant subi une neurotoxicité induite par l'administration de trichlorure d'aluminium et du D-galactose, a réussi à améliorer significativement les facultés cognitives, par augmentation des niveaux de Super Oxyde Dismutase (SOD), des capacités anti-oxydantes, du facteur neurotrophique dérivé du cerveau et des taux de Bcl-2, et par réduction des taux de MDA et d'oxyde nitrique, de l'effet du facteur de nécrose tumorale, et des activités de l'acétylcholinestérase (Y. S. Abulfadl et al ., 2018)

Une amélioration de la mémoire, et de l'état d'apprentissage ont été observés chez le rat après des administrations répétées de *N. sativa* (M.Hosseini et al., 2015). Cette amélioration a été attribuée aux flavonoïdes capables d'affecter la plasticité synaptique, et de moduler les voies de signalisation neuronales critiques impliquées dans les processus de la mémoire (M.K.A. Sahak et al., 2016)

3.7.2. Effets sur les maladies neurodégénératives.

Les bienfaits de la nigelle ne se limitent pas uniquement aux effets neurologiques décrits précédemment, mais également touchent à de nombreuses affections, dont les mécanismes d'actions ont été élucidés par plusieurs études.

3.7.2.1. Alzheimer.

La thymoquinone pourrait empêcher la formation de $\beta 1$ d'amyloïde, en interagissant directement avec A β 1, et inhiber son agrégation (Norsharina et al., 2013), pour aboutir enfin à une réduction de la neurotoxicité induite par le $\beta 1$ de l'amyloïde au niveau de l'hippocampe et du cortex (Alhebshi et al., 2013) et à un ralentissement de la régression des facultés cognitives. Ceci dit et pour mieux contrôler les symptômes d'Alzheimer on peut suggérer la nigelle comme un bon adjuvant (Bin Sayeed et al., 2013).

3.7.2.2. Parkinson.

La thymoquinone pourrait être au secours des neurones dopaminergiques, ayant subi des agressions par des neurotoxines, comme la 1-méthyl-4-phénylpyridinium ou la roténone, grâce à ses propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires (Radad et al., 2009) et à sa capacité d'éviter le stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondrial (Alhebshi et al., 2013). Elle pourrait avoir en outre un effet protecteur aussi bien contre la neurotoxicité de la 6-hydroxydopamine, par réduction du taux de MDA, et arrêt de perte de neurones substantia nigra pars compacta (Sedaghat et al., 2014), que contre les lésions synaptiques observées sur

des cultures primaires de neurones d'hippocampe, et des neurones dérivés des cellules souches pluripotentes humaines.

La nigelle constitue donc un agent thérapeutique efficace pour les patients atteints de démence, de corps de Lewy ou d'autres troubles neurodégénératifs (Alhebshi et al., 2013).

3.7.3. Effets sur les neuropathies chroniques.

La thymoquinone est dotée d'un pouvoir protecteur des neurones selon une étude réalisée sur des animaux diabétiques. Ce pouvoir consiste à réduire les dégradations de la myéline, et à améliorer les axones (Kanter, 2008).

3.7.3.1. Effets sur les maladies psychiatriques.

3.7.3.1.1. La dépression.

Une augmentation des concentrations plasmatiques et cérébrales de tryptophane, une diminution du turnover de la 5-HT dans les synapses et une inhibition de l'activité des enzymes dégradantes, tels sont les effets de l'huile de *N. sativa*, analogues aux effets des antidépresseurs (Perveen et al., 2014). Il est tout de même utile de rappeler que l'huile de la nigelle est très riche en 5-HT et de tryptophane (Perveen et al., 2014). Cet effet antidépresseur de la nigelle, est dû selon une étude menée chez l'animal et chez l'homme à son pouvoir anti-inflammatoire par la modulation de la production des cytokines, et la fabrication des médiateurs anti-inflammatoires (McNally et al., 2008).

Une stabilisation de l'humeur, et une diminution de l'anxiété ont également été constatées à travers une étude clinique faite sur des patients, qui ont pris pendant 4 semaines des capsules de *N. sativa* comme complément alimentaire.

Les glucides et les vitamines contenues dans la nigelle, semblent pouvoir potentialiser l'effet modulateur de l'anxiété (Bin Sayeed et al., 2014). Un autre rapport concernant la thymoquinone a montré sa capacité à modifier de manière significative les taux plasmatiques de nitrite et à réduire les taux de GABA (Gilhotra et Dhingra, 2011).

3.8. Propriétés métaboliques.

3.8.1. Propriétés antidiabétiques.

Un effet hypoglycémiant de *N. sativa* a été mis en évidence, par une étude menée sur des rats diabétiques (Abbasnezhad et al., 2019). Cet effet antidiabétique consiste à inhiber l'absorption du glucose intestinal, et à augmenter la sécrétion d'insuline induite par le glucose à partir des îlots de Langerhans (Rchid et al., 2004), un hyperinsulinisme qui serait à l'origine d'une augmentation du transporteur de glucose musculaire de type 4 (GLUT4) (Andaloussi- et al., 2011).

Une méta analyse des résultats produits par 17 essais contrôlés randomisés antérieurs, concernant l'effet anti hyperglycémiant de la nigelle, a été réalisée par une équipe de recherche. Après avoir analysé les paramètres suivants : la glycémie à jeun, la glycémie postprandiale, et l'HbA1c, les chercheurs ont conclu que la consommation de *N. sativa* avait effectivement provoqué un effet anti hyperglycémiant significatif. Étant donné que l'effet hypoglycémiant était confirmé, les recherches doivent être poursuivies pour trouver la bonne posologie, et connaître la durée nécessaire d'une supplémentation à la nigelle (Askari et al., 2019). Comme le stress oxydatif joue un rôle fondamental dans la physiopathologie du diabète sucré, rendant les cellules β pancréatiques moins efficaces, d'où le développement d'une déficience de production d'insuline, la *N. sativa* pourrait efficacement préserver l'intégrité des cellules bêta pancréatiques (Shabana et al., 2013).

Cet effet protecteur a été mis en évidence par de nombreuses études, où il n'a été rapporté aucun changement structurel des cellules pancréatiques chez des souris diabétiques induites par STZ et traitées par la nigelle (graines ou huile). Au contraire, une protection cellulaire β a été observée chez les souris traitées, à l'inverse d'une dégénérescence de ces cellules constatée chez l'autre groupe non traité (Kanter M et al., 2009).

En plus des mécanismes antidiabétiques évoqués, les chercheurs en ont proposé d'autres en lien avec l'insuline sérique, la super-dismutase (SOD), le glucose sérique et les taux de Malon dialdéhyde (MDA) (Al-Hader et al., 1993).

Cependant, la thymoquinone était le composant principal auquel a été attribué l'effet antidiabétique (Hasawi et al., 2001).

Et afin d'évaluer ses effets potentiels sur les activités de deux enzymes principales (hexokinase et glucose 6 phosphate déshydrogénase) impliquées normalement dans le métabolisme des glucides, une étude a été menée chez des rats diabétiques induits par iSTZ-nicotinamide traités par la thymoquinone. Cette étude a montré qu'une consommation de la thymoquinone à raison de 80 mg / kg de poids corporel pendant 45 jours, était suffisante pour contrer le diabète, et rétablir l'activité des deux enzymes à un niveau quasi-normal. Ce rétablissement de la fonction enzymatique a dû contribuer à l'amélioration de la consommation tissulaire en glucose, et à la réduction du risque de développer un diabète de type II (Al-Hader et al., 1993).

Le syndrome de résistance à l'insuline, un phénomène connu en diabétologie, a fait l'objet d'une autre étude réalisée sur soixante patients divisés en deux groupes de trente patients chacun. Tous les patients des deux groupes prenaient et pendant six semaines une dose fixe de statine et de metformine, à l'exception des patients du deuxième groupe qui prenaient en plus une dose supplémentaire de 2,5 ml d'huile de *N. sativa* deux fois par jour. Après six semaines de traitement, les chiffres du cholestérol sérique et de la glycémie à jeun se sont sensiblement améliorés chez les patients du groupe 2 par rapport au groupe 1, montrant le

grand potentiel thérapeutique de *N. sativa* contre le syndrome de résistance à l'insuline (Majed M, 2012).

Dans une étude similaire menée chez des patients atteints de diabète sucré de type II divisés en trois groupes (1,2,3), dont les traitements habituels ont été respectivement supplémentés aux graines de la nigelle aux doses 1, 2, et 3 g par jour. Après trois mois de traitement, la dose de 2 gr. par jour était celle qui a remarquablement entraîné une réduction de la glycémie à jeun et de l'HbA1c, et une amélioration des fonctions des cellules β pancréatiques. Ainsi, et pour une meilleure prise en charge des patients atteints de diabète type 2, une dose de 2 g. de graines de *N. sativa* par jour pourrait être proposée comme un traitement adjuvant (Bamosa et al., 2010).

3.8.2. Syndrome métabolique.

Une alimentation supplémentée de la nigelle, a pu améliorer la dyslipidémie chez des patients présentant un syndrome métabolique soumis à un traitement à base d'huile à raison de 60 mg / kg / jour pendant six semaines, où les taux de FBG, cholestérol total, et de LDL-C ont significativement réduit. La même dose d'huile de *N. sativa* (60 mg / kg / jour) en association avec le traitement de base chez des patients atteints du même syndrome, et en comparaison avec le traitement standard non supplémenté, a pu améliorer le FBS, le profil lipidique à jeun, l'IMC, le tour de taille, le tour de hanche, et le poids corporel (S.F. Haque et al., 2011).

Un ensemble de composants de la nigelle, notamment la TQ, la nigellamine, les fibres solubles (mucilage), les stérols, les flavonoïdes, et une teneur élevée en acides gras polyinsaturés, a probablement agit en synergie pour produire cet effet hypolipidémique (R.M. et al., 2014).

Plusieurs autres mécanismes ont été évoqués, expliquant que l'activité antihyperlipidémique de *N. sativa*, était due notamment à l'activité anti-absorbante du cholestérol par le bêta-sitostérol ou à l'augmentation du flux d'acides biliaires (E. Farzaneh et al., 2014).

3.9. Propriétés cardiovasculaires.

3.9.1. Effet hypolipémiant.

Devant les résultats controversés des différentes études menées sur *N. sativa* et ses capacités à moduler les concentrations plasmatiques des lipides, une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés a été nécessaire, pour y mettre un terme, et obtenir des résultats irréfutables. Les bases de données PubMed-Medline, Scopus, Web of Science et Google Scholar en rapport avec ce thème de recherche, ont été exploitées et ce jusqu'en août 2015. Les paramètres examinés et étudiés étaient : le cholestérol total, le cholestérol LDL (LDL-C), le cholestérol HDL (HDL-C) et les triglycérides.

Au total, 17 essais ayant examiné les effets de la nigelle sur le bilan lipidique étaient inclus dans cette étude. La méta-analyse a fini par confirmer l'effet hypolipémiant significatif de la

plante, où une réduction du cholestérol total, C-LDL, et des taux de triglycérides, ont été observées. Par ailleurs, un fait est à souligner, la modulation des taux sériques de cholestérol total et de LDL-C par l'utilisation de l'huile des graines, était plus significative par rapport à celle de la poudre. Cependant, ce n'est qu'après la supplémentation en poudre de graines, qu'une augmentation des taux de HDL-C a été observée (Sahebkar et al., 2016).

3.9.2. Effet antiathérogène.

L'utilisation des graines de *N. sativa*, ou de son huile, a permis selon une étude réalisée sur des lapins, de moduler considérablement le bilan lipidique, et d'inhiber la formation de la plaque d'athérome. Cet effet a été évalué par le calcul du rapport intima/media de l'aorte, lequel s'est significativement réduit chez les rats dont l'alimentation a été supplémentée par la nigelle (Al-Naqeeb et al., 2011).

Pour mieux comprendre la physiopathologie de la plaque d'athérome, il est utile de rappeler que les monocytes peuvent se différencier en macrophages capables d'absorber des LDL oxydés, qui une fois évolués en cellules spumeuses vont participer à la formation des plaques d'athérome. Cependant ces dernières peuvent ne pas se former, grâce à la nigelle qui pourrait réguler de par son pouvoir anti-inflammatoire la différenciation des monocytes (Mat et al., 2011).

Un effet anti agrégeant plaquettaire a également été rapporté par une autre étude, où le carvacrol, le thymol et le 2-(2-méthoxypropyl)-5-méthyl-1, 1,4-bénédiol isolés de *N. sativa* ont montré une activité anti thrombotique plus puissante que celle de l'aspirine (Enomoto et al., 2001).

3.9.3. Effet antihypertenseur.

Dans un but d'expliquer le mécanisme antihypertenseur de *N. sativa*, une étude a été réalisée sur des rats mâles adultes Sprague-Dawley, où 24 rats ont été répartis sur 4 groupes : le groupe (1) témoin, le groupe (2) soumis au traitement par L-NAME (hypertenseur) à raison de 25 mg / kg, le groupe (3) traité en plus du L-NAME par la nicardipine (antihypertenseur) à raison de 3 mg / kg, et enfin le groupe (4) traité par la nigelle en plus du L-NAME. Après 8 semaines de traitement, des examens sur le cœur et sur le sang, et des prises de tension systolique ont été réalisés, lesquels ont montré chez les rats du groupe (4) traités par la nigelle, et ceux du groupe (3) traités par la nicardipine, une réduction de la pression artérielle couplée à une réduction du produit de peroxydation des lipides cardiaques, une baisse de la NADPH oxydase et de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et une augmentation de l'oxyde nitrique plasmatique et de l'activité de l'hème oxygénase-1 dans le cœur (Kamsiah et al., 2015). En conséquence, et pour mieux contrôler l'hypertension, il est recommandé d'associer la nigelle d'un effet similaire à celui de la nicardipine au traitement conventionnel.

3.9.4. Effet diurétique.

L'utilisation d'extrait éthanolique des graines de *N. sativa* à raison de 100 mg / kg a augmenté la diurèse chez les rats, demeurant toutefois moins significative qu'à celle produite par un traitement conventionnel. Une diurèse caractérisée par une élimination urinaire sodique supérieure à celle du potassium. En revanche, aucun effet n'a été observé par rapport à l'élimination de l'acide urique (Claudia-Crina et al., 2015).

3.9.5. Effet anti arythmique.

La reperfusion du myocarde suite à un problème ischémique, provoque des lésions tissulaires pouvant se compliquer d'arythmies ventriculaires.

Dans ce contexte, une étude avait étudié chez des rats Wistar albinos mâles adultes anesthésiés, les effets de la thymoquinone sur les lésions d'ischémie / reperfusion (I / R) du myocarde et les arythmies ventriculaires qui peuvent s'en suivre. Les chercheurs ont procédé à la ligature de l'artère coronaire principale gauche, induisant une ischémie myocardique, suivie d'une reperfusion, et la moitié des rats étaient soumises au traitement par la thymoquinone.

Après mesure de la taille des zones infarctées par utilisation de la coloration au chlorure de triphényl tétrazolium, le traitement par la thymoquinone s'est révélé efficace après avoir réussi à réduire la taille de l'infarctus ($15 \pm 4\%$ versus $69 \pm 6\%$) et les scores d'arythmie. Les incidences de tachycardie et de fibrillation ventriculaires se sont également réduites pendant la période de reperfusion (scores d'arythmie : $1,4 \pm 0,3$ contre $4,4 \pm 0,3$) (Gonca et Kurt, 2015). Ainsi, pour une meilleure protection contre les lésions myocardiques et les arythmies de reperfusion, il est recommandé d'associer la nigelle au traitement conventionnel post ischémique.

3.10. Propriétés hépto- gastro-intestinales.

3.10.1. Acidité gastrique.

La nigelle possède un pouvoir protecteur antiacide, se manifestant par un épaissement de la muqueuse gastrique et un maintien de sa perméabilité, constituant ainsi un traitement préventif contre le développement des ulcérations (S. Swarnakar et al., 2005).

Une réduction des surfaces gastriques ulcérées, et une suppression de l'œdème et de l'infiltration de leucocytes dans la couche sous-muqueuse ont été également observées chez des patients traités par la nigelle (K.A. Abdel-Sater, 2009).

Des expériences effectuées in vitro ont montré qu'une dose de 5 mg / 100 ml d'extraits aqueux des graines de la nigelle a fait diminuer la sécrétion d'acide gastrique induite par l'histamine ou le bétanéchol, à l'inverse aucun effet n'a été observé en cas d'acidité stimulée par la

pentagastrine. Ce pouvoir aussi bien curatif que préventif de *N. sativa* s'explique par la réduction significative de l'acidité, de la teneur en pepsine, et par l'augmentation de la sécrétion de la muqueuse gastrique formant un film protecteur empêchant le mélange chlorhydropeptique d'entrer en contact direct avec la paroi gastrique (Topal, 2011).

3.10.2. *Helicobacter pylori*.

Alors que des maladies telles que l'ulcère peptique, le cancer gastrique et la gastrite chronique sont causées parfois par *H. pylori*. Un effet anti-*Helicobacter* in vitro de la *N. sativa* comparable à celui de la trithérapie standard⁷, traduit par une amélioration clinique similaire, a été rapporté par une étude faite sur des patients ayant reçu en plus de l'oméprazol 40 mg / jour, une dose de 2 g / jour de nigelle (M.Salem et al., 2010).

D'autres essais cliniques évaluant l'effet produit par l'association de *N. sativa* avec l'un des antibiotiques connus pour son efficacité contre *H. pylori*, ont montré un effet synergique, et autre additif, de même, la nigelle s'est révélée efficace contre les souches *H.pylori* résistantes, où un extrait de la nigelle a réussi à inhiber totalement la croissance de toutes les souches (R. O'Mahony et al., 2005).

En conséquence, une combinaison de la nigelle avec des antibiotiques pourrait probablement réduire le risque d'apparition de colonies résistantes de *H. pylori*.

3.10.3. Protection hépatique.

L'huile de *N. sativa* a montré un pouvoir hépato protecteur sur des enfants atteints de leucémie lymphoblastique aigue (LLA), traités par le méthotrexate, un médicament connu pour son potentiel toxique du foie (hepatotoxicite). Utilisée à raison de 80 mg / kg / jour, l'huile de *N. sativa* a considérablement diminué le cholestérol total, C-direct, C-indirect, la bilirubine, les transaminases (ALT, AST), les phosphatases alcalines, et le temps de prothrombine (Adel et al., 2013).

Dans une autre étude, l'effet hépato protecteur de la thymoquinone, composant essentiel de *N. sativa*, a été testé sur des hépatocytes de rats isolés, lesquelles ont été soumises à l'hydroperoxyde de tert-butyle (TBHP) afin de produire une diminution de glutathion intracellulaire (GSH) et provoquer une cytolyse. Ces anomalies, signes d'une hepatotoxicite sont expérimentalement vérifiables à travers l'observation d'une augmentation à la fois de la capture d'un colorant d'exclusion (bleu de trypan), et de la fuite d'enzymes de cytolyse hépatique (ALAT -ASAT).

Après incubation des hépatocytes avec la thymoquinone (1 mM), aucune anomalie n'a été détectée, montrant un pouvoir protecteur contre la toxicité induite par TBHP, similaire à celui

⁷IPP + amoxicilline + clarithromycine + métronidazole, pendant 14 jours

de la silybine⁸ (un agent hépato protecteur très connu), mais d'un degré de protection moins important (Kruk I et al., 2000).

3.11. Activité sur la reproduction.

3.11.1. Infertilité.

Un essai clinique randomisé à double insu contrôlé par placebo, a été réalisé sur des patients présentant des problèmes d'infertilité. Soixante-huit hommes ont été répartis au hasard sur deux groupes, dont l'un était soumis en plus du traitement médical habituel, à un traitement par l'huile de nigelle, à raison de 5 ml par jour (60 mg / kg /jour).

Après deux mois de traitement, une amélioration significative de tous les critères d'inclusion a été observée : le volume du sperme, le nombre de spermatozoïdes, la motilité, la morphologie, le pH et les cellules rondes. Cette amélioration est due aux propriétés anti-oxydantes de la thymoquinone, de la vitamine E, et du sélénium, et à la présence des acides gras à des taux plus au moins élevés (M. Kolahdooz et al., 2014).

3.11.2. Syndrome poly kystique des ovaires.

Le syndrome poly kystique des ovaires (SPKO), constitue une des causes d'infertilité chez la femme à l'âge de procréer. Evaluer sa réponse à la thymoquinone était le sujet d'une étude, dans laquelle un SPKO a été induit par l'injection intra péritonéale de valérate d'estradiol durant 25 jours chez des rats Wistar. Après que ce syndrome ait été développé, une administration intra péritonéale de 8 et 16 mg / kg de thymoquinone pendant 30 jours, a produit une amélioration du poids corporel, de la morphologie ovarienne et de l'ovulation, ainsi qu'une correction du rapport FSH / LH avec augmentation du taux FSH (Sima et al., 2018).

3.12. Activité rénale.

Une étude visant à évaluer l'effet de la nigelle sur la néphropathie obstructive, a été menée chez des rats atteints d'une obstruction urétérale.

Des examens réalisés trois jours avant l'utilisation de l'extrait de *N. sativa*, et deux semaines après, ont montré une amélioration de l'inflammation rénale, du stress oxydatif, de l'apoptose, et de l'altération de la fonction rénale (diminution du taux d'urée sérique). Des améliorations qui étaient accompagnées d'une diminution marquée de l'angiotensine II similaire à celle du losartan et du captopril. Ce dernier effet est probablement dû à une inhibition du TNF- α et de la NF- κ B, en raison de l'existence d'un feed back entre la NF- κ B, le TNF- α et

⁸La silibinine dihydrogène disuccinate de disodium (nom commercial *Legalon SIL*), est une solution injectable, utilisée dans le traitement des affections sévères causées par des substances hépatotoxiques, ex : empoisonnements à l'amanite phalloïde.

l'angiotensinogène. Quant à l'amélioration de l'apoptose des cellules rénales, une administration de l'extrait des graines de la nigelle à raison de 200-400 mg / kg deux fois par jour, en association avec le losartan ou le captopril a diminué significativement le taux d'urée sérique, cependant aucun effet n'a été observé par rapport à la concentration sérique de créatinine.

Enfin la protection rénale par l'utilisation de la nigelle, était comparable, voir supérieure à celle de losartan ou de captopril, probablement due à son pouvoir inhibiteur sur l'Ang II, le stress oxydatif, et sur l'inflammation (Sara et al., 2019).

3.13. Dermatologie.

Une étude visant à comparer l'effet cicatrisant de l'huile de la nigelle avec d'autres méthodes de cicatrisation connues (les ultrasons⁹ pulsés et continus, la phonophorèse¹⁰ et la pommade MEBO¹¹ « pas commercialisée en France ») sur des plaies de lapins ayant subi des brûlures chimiques.

L'évaluation de l'effet cicatrisant, qui consiste à mesurer les plaies aux jours 0, 7, 14, 21 à l'aide d'un papier millimétrique et des photographies, a montré que l'huile de *N. sativa* possède un pouvoir accélérateur de cicatrisation des plaies causées par des brûlures chimiques, comparable à celui des ultrasons, phonophorèse, et de la pommade MEBO (Elgohary et al., 2018).

⁹Fréquences supérieures à 20 kHz, utilisés en médecine généralement à des fréquences de l'ordre de 0,5 à 5. Quoique leurs effets biologiques ne soient pas encore tous complètement élucidés, il est établi néanmoins que leur énergie mécanique est convertie en énergie thermique, suscitant une vasodilatation et une modification de la perméabilité des membranes.

¹⁰Utilisation du son en direction du corps, moyennant un diapason en forme de fourche. Les sons sont transmis directement sur le corps ou émis à travers les oreilles, faisant entrer les cellules du corps en résonance.

¹¹moist-exposed burn ointment .Le bétasitostérol est son principe actif, possédant une action trophique et protectrice.

4. Toxicité.

Des études visant à évaluer l'effet toxique de la poudre de *N. sativa* sur les fonctions hépatique et rénale, ont mis en évidence son innocuité.

Ainsi, des rats supplémentés avec des doses élevées de *N. sativa* (1 g / kg / jour) pendant 28 jours, subissant des examens histopathologiques du tissu hépatique, ainsi qu'une évaluation des transaminases, n'ont montré aucun signe de toxicité : pas de modifications des taux sériques des ALT et AST, et absence d'inflammation et de nécrose (Karima Bensiamour et al., 2017).

Par ailleurs, une autre étude a montré l'absence d'une toxicité rénale, en évaluant les niveaux de l'urée et de la créatinine chez des rats supplémentés pendant 5 semaines avec la même dose de *N. sativa* (Mukhtar et al., 2018).

La toxicité de l'huile fixe de graines de la nigelle chez la souris et le rat, a été étudiée en déterminant les valeurs de DL50, et en examinant les éventuelles modifications hématologiques, biochimiques, et histopathologiques.

Ainsi, la toxicité aigue a été évaluée chez la souris, après administration par voie orale de 28,8 ml / kg de poids, et 2,06 ml / kg de poids par voie intra péritonéale, en déterminant les valeurs de DL50 qui étaient respectivement [26,2–31,6] et [1,86-2,26]. De même, la toxicité chronique a été étudiée en traitant des rats avec une dose quotidienne de 2 ml / kg, par voie orale et pendant 12 semaines.

Pas de modifications des taux sériques d'aspartate-aminotransférase, d'alanine-aminotransférase et de gamma-glutamyltransférase, aucune anomalie histopathologique n'a été observée (cœur, foie, reins et pancréas), suggérant une marge de sécurité importante pour les doses thérapeutiques d'huile de *N. sativa*. Cependant, une augmentation des taux sériques de cholestérol, de triglycérides et de glucose, a été observée, ainsi que ceux d'hémoglobine et d'hématocrite. Par contre, une diminution du nombre de leucocytes et des plaquettes par rapport aux valeurs témoins, a été rapportée (Zaoui et al., 2002).

5. Interactions avec médicaments.

Les effets de *N. sativa* sur les activités métaboliques du CYP3A4 et du CYP2D6 dans des microsomes hépatiques humains, chez des sujets utilisant le dextrométhorphan (DEX) comme médicament ont été évalués par des expériences in vitro.

Rappelons que le dextrorphan (DOR) est le métabolite de l'O-déméthylation du dextrométhorphan induite par le CYP2D6, et que le 3-méthoxymorphinan (3-MM) est le produit de sa N-déméthylation induite par le CYP3A4.

Le protocole de l'expérience était de traiter quatre sujets volontaires en bonne santé par le dextrométhorphan seul en dose unique (30 mg /jour) dans la première phase, qui serait suivie d'une supplémentation avec *N. sativa* (66,7 mg / kg / jour pendant 7 jours) en seconde phase. Après mesure des concentrations urinaires des deux métabolites par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) pendant les deux phases, les ratios DEX / DOR et DEX / 3-MM après calcul ont considérablement augmenté pendant la seconde phase, en raison de l'inhibition enzymatique induite par la nigelle.

Cette inhibition enzymatique est probablement due aux constituants de la plante tels que la thymoquinone, le nigellone et la nigellamine, nécessitant des investigations supplémentaires (Al-jenoobi et al., 2010).

6. Miel de la nigelle.

6.1. Définition générale d'un miel.

Le miel est une substance produite à partir du nectar et des sécrétions de plantes par les abeilles mellifères. Pendant des siècles, il a été utilisé à la fois comme aliment et comme médicament naturel prescrit par les anciens médecins des différentes civilisations.

Il existe plusieurs variétés de miel identifiables par leur couleur, leur arôme, leur cristallisation et la présence de grains de pollen dans les sédiments mielleux.

6.2. Propriétés physico-chimiques du miel de *Nigella sativa*.

Des études ont rapporté que les types de pollen présents dans les différents échantillons, pourraient affecter les caractéristiques physicochimiques du miel, et que le petit changement de couleur observé pourrait être attribué aux interventions de l'apiculteur (utilisation de nids d'abeilles anciens, contact avec des métaux et exposition à des températures élevées ou à la lumière), cependant une intensité de couleur est un indicateur d'une grande richesse en composés phénoliques et flavonoïdes (S.A.EL Soheimy et al., 2015).

Cependant, et contrairement à d'autres miels, peu de travaux ont été consacrés à l'étude du miel de la nigelle. Néanmoins, une équipe de recherche (Siti Armah et al., 2012) a étudié les propriétés physico-chimiques de huit échantillons (mono floral, et multi floral) de miels y compris celui de la nigelle, provenant de différentes zones géographiques du Bangladesh, et dont la durée de conservation a dépassé une année. Tous les échantillons de miels étudiés, sont énumérés dans le (tableau V) ci-dessous, ainsi que leurs sources florales respectives, où le miel de la nigelle figure en première ligne avec le code **BDH-1**.

Tableau V: Sources des différents échantillons du miel de Bangladesh (Siti Armah et al., 2012).

Name	Code name	Type	Scientific name of the plant source
Bangladeshi honey-1	BDH-1	Monofloral	Nigella sativa
Bangladeshi honey-2	BDH-2	Monofloral	Sesamum indicum
Bangladeshi honey-3	BDH-3	Monofloral	Litchi chinensis
Bangladeshi honey-4	BDH-4	Monofloral	Guizotia abyssinica
Bangladeshi honey-5	BDH-5	Monofloral	Brassica campestris
Bangladeshi honey-6	BDH-6	Multifloral	Mixed source
Bangladeshi honey-7	BDH-7	Multifloral	Mixed source
Bangladeshi honey-8	BDH-8	Multifloral	Mixed source

En plus d'une évaluation des teneurs en sucre, composants phénoliques, flavonoïdes, protéines, proline, et en acide ascorbique, plusieurs paramètres physico-chimiques (pH, pureté, conductivité, etc...) ont été analysés.

Au terme de cette étude, le miel de la nigelle (**BDH-1**) a enregistré les valeurs suivantes, figurant dans les (tableaux VI et VII) :

Tableau VI: Les caractères physico-chimiques des différents échantillons du miel de Bangladesh (Siti Amrah et al., 2012).

Sample	pH	Moisture (%)	EC mS/cm	TDS (ppm)	Color Intensity (mAU)	HMF (mg/kg)
BDH-1	3,6±0,0	17,19±0,1	0,3±0,001	191,0±0,0	817,33±14,2	11,96
BDH-2	3,7±0,0	18,53±0,1	0,4±0,001	205,0±1,7	1217,67±11,6	4,05
BDH-3	3,9±0,0	19,19±0,1	0,2±0,002	104,3±1,5	254,00±8,5	3,18
BDH-4	3,7±0,0	18,73±0,1	0,5±0,001	258,0±1,0	2021,67±8,6	43,81
BDH-5	4,0±0,0	18,9±0,1	0,2±0,002	103,6±0,5	843,00±16,6	3,06
BDH-6	4,1±0,0	18,66±0,2	0,7±0,003	496,3±2,0	785,33± 10,5	703,10
BDH-7	4,0±0,0	19,13±0,1	0,8±0,001	662,3±1,1	1738,33±12,8	6,59
BDH-8	3,6±0,0	19,13±0,1	0,7±0,002	374,7±1,5	2034,00±17,5	3,87

Tableau VII: Les taux des différents composants des échantillons du miel de Bangladesh (Siti Amrah et al., 2012).

Sample	Total sugar (%)	Phenolics (mg Gallic acid/kg)	Flavonoids (mg Catechin/kg)	Protein (mg/g)	Proline (mg/kg)	Ascorbic acid (mg/kg)	AEAC (mg/100g)	DPPH (% inhibition at mg/ml)	FRAP (μmol Fe (II)/100g)
BDH-1	52,1±0,4	337,8±4,6	68,9±0,5	4,6±0,01	106.9±0,5	143,2±2,2	27,4±1,7	57,6	247,8±3,9
BDH-2	55,3±0,4	648,6±3,9	143,0±3,3	7,5±0,01	681.7±1,6	135,5±2,0	25,4±1,0	59,8	583,4±9
BDH-3	60,6±0,9	270,5±2,3	42,3±2,2	3,0±0,01	200,0±1,0	130,4±1,7	31,5±1,5	35,5	140,2±3,9
BDH-4	42,8±0,8	641,2±2,7	126,0±2,1	8,1±0	2932,8±3,7	129,8±3,4	18,4±0, ⁿ	93,7	617,8±15,4
BDH-5	55,3±0,4	265,0±1,9	48,0±2,5	3,5±0,01	512,8±0,9	154,3±0,3	32,3±3,4	50,0	234,9±15,4
BDH-6	51,0±0,9	152,4±5,3	36,3±3,0	0,9±0,02	250,6±2,1	133,2±2,5	34,1±1,4	33,6	260,4±2,7
BDH-7	51,0±0,4	473,9±4,7	61,9±2,3	8,6±0,01	581,9±0,2	134,7±1,3	22,2±6,9	74,5	772,4±2,5

Une deuxième étude venant s'ajouter à la précédente (Almasaudi et al., 2017), avait étudié le miel de *Nigella-sativa* originaire d'Arabie saoudite, en plus de deux autres miels (Manuka et Sidr), dont les résultats figurent dans le (tableau VIII) ci-dessous.

Tableau VIII: Paramètres physico-chimiques des différents miels (Almasaudi et al., 2017).

Paramètres	Manuka	<i>Nigella sativa</i>	Sidr
Density (g/mL)	1,47 ± 0,04	1,433 ± 0,01	1,47± 0,01
Moisture %/100 g	17,40 ± 0,00	14,6 ± 0,58	14,3 ± 0,58
pH	4,30 ± 0,04	4,43 ± 0,06	6,0± 0,20
Sugar content %/100 g	82,00± 0,58	92,05 ± 0,84	81,14 ± 0,95
Total phenol (mg GAEs/kg)	103,99± 1,68	81,30 ± 0,02	96,00 ± 0,02

Pour mieux comprendre les résultats des deux travaux effectués, une synthèse s'annonce indispensable, se résumant en ce qui suit :

❖ pH et humidité :

Les chiffres rapportés par ces deux études pour ces deux paramètres, sont un peu différents. Cela s'explique par le fait que le miel de *Nigella- sativa* de Bangladesh a été étudié après une année de conservation, pendant laquelle une légère fermentation s'était produite, provoquant une légère augmentation d'acidité (Bogdanov et al., 1999).

Ainsi, les chiffres de pH et d'humidité à devoir retenir seraient respectivement $4,43 \pm 0,06$ et $14,6 \pm 0,58$, rapportés par l'équipe de recherche d'Almasaudi, qui a vraisemblablement travaillé sur des échantillons frais.

Le miel de la nigelle affiche une valeur correcte de pH ($4,43 \pm 0,06$), respectant par conséquent les normes fixées pour les miels issus de nectar (3,5 - 4,5) (Bogdanov et al., 1999).

L'humidité, un autre paramètre d'une grande importance, a présenté une valeur inférieure à la limite maximale recommandée par Codex Alimentarius, (2001) qui est de 20 %.

D'ailleurs, ce sont ces deux paramètres aux chiffres corrects, qui auraient dû préserver la qualité du miel de la nigelle pendant une année de conservation.

❖ Conductivité électrique et TDS :

En enregistrant un chiffre de $03 \pm 0,001$ mS /cm, le miel de *Nigella. sativa* respecte parfaitement les normes recommandées par Codex alimentarius, (2001), dont les valeurs de conductivité seraient fixées à 0.8 mS /cm maximum pour tous les miels issus de nectar.

Cette grande conductivité électrique du miel de la nigelle, est en corrélation avec sa richesse en sels minéraux solubles (Amellal, 2008).

Les taux de TDS (total des solides dissous), sont en rapport avec ceux de la conductivité électrique, reflétant ainsi la richesse du miel en éléments organiques et inorganiques.

Enfin, ces deux paramètres peuvent constituer de bons critères pour s'assurer de la pureté du miel, (Terrab et al., 2003).

❖ Intensité de la couleur :

La couleur est un indice très important dans l'évaluation des capacités anti-oxydantes d'un miel. Ainsi, de nombreuses études ont mis en évidence une corrélation entre l'intensité de la couleur d'un miel et son potentiel antioxydant.

D'où une couleur foncée est la traduction d'une richesse en composés phénoliques totaux, et par conséquent une importante activité anti-oxydante (Irina et al., 2010).

La valeur de $817,33 \pm 14,2$ milli absorbance unit (mAU), affichée par le miel de *Nigella. sativa* reflète sa grande richesse en composés phénoliques.

Cela dit, la couleur du miel pourrait aussi être influencée, même à un degré moindre par l'exposition à la chaleur ou à la lumière, le contact avec des métaux, ou une conservation prolongée (Moniruzzaman et al., 2013).

❖ HMF (Hydroxy méthyl furfural) :

Le taux du HMF (5-hydroxyméthylfurfural) dans le miel de la nigelle s'est montré trop faible (11.96 mg/kg), en raison de son acidité et de son faible taux d'humidité, faisant ralentir sa fabrication (Siti Amrah et al., 2012). Or ce composé est un produit de dégradation du glucose et du fructose, présent sous forme de traces dans les miels frais, mais qui prennent des proportions importantes pendant la durée de stockage, ou pendant l'augmentation des températures (S. Ajlouni et Sujirapinyokul, 2010).

On a attribué à ce composé, en plus du développement de certains cancers et induction d'effets mutagènes, une toxicité touchant aussi bien à la peau qu'à la reproduction (Shapla et al., 2018), raison pour laquelle un respect des normes fixées par le Codex Alimentarius, (2001) est primordial (40 mg/kg pour les pays tempérés, et à 80 mg/kg pour les pays tropicaux).

❖ Les sucres totaux :

Pour raison de fraîcheur, le taux des sucres totaux se montre trop élevé pour le miel de *Nigella. sativa* de la seconde étude $92,05 \% \pm 0,84$ (tableau VIII), respectant ainsi la norme du Codex Alimentarius, (2001) fixée à 60 % minimale (60g pour 100g de miel) pour tous les miels issus du nectar, dont les monosaccharides (glucose et fructose) représentent 90 % de la matière sèche totale du miel. (Terrab et al., 2001) et (Nagai et al., 2002).

❖ Les protéines :

La teneur en protéines, est liée au type de pollen, et à la nature de l'alimentation des abeilles, faisant varier les valeurs selon la variété du miel. Néanmoins une valeur moyenne a été enregistrée par les différents types de miels qui est de 3 mg /g (Sarfraz Ahmed et al., 2018)

Au regard de cette valeur moyenne, le miel de la nigelle fait partie des miels les plus riches en protéines avec un taux égale à $4,6 \pm 0,1$ mg /g.

❖ Les composés phénoliques et les flavonoïdes :

Les composés phénoliques englobent un large éventail de substances chimiques comprenant au moins un noyau aromatique, sur le(s)quel(s) est greffé un ou plusieurs groupements hydroxyle, en plus d'autres constituants.

Le miel de *Nigella. sativa* de Bangladesh (tableau VII) a enregistré un chiffre plus élevé en composés phénoliques ($337,8 \pm 4,6$ mg/kg), que celui du miel originaire d'Arabie saoudite ($81,30 \pm 0,02$ mg/kg) (tableau VIII), probablement dû aux variations des conditions géographiques et climatiques (Carlos et al., 2011), ou par la diversité des méthodes d'extractions pouvant produire des artefacts : : hydrolyses, isomérisations cis-trans d'acides hydroxycinnamiques, etc...(Fahima Ali Rachedi et al., 2018)

Par ailleurs, les flavonoïdes faisant partie de ces composés, constituent la classe majoritaire dans tous les types de miel (Candan F et al., 2007).

Les flavones, les flavonols et leurs glycosides sont les flavonoïdes les plus répandus dans le règne végétal. Les tanins ou les pro-anthocyanidines faisant la richesse des différents miels, sont des polymères de haut poids moléculaire, dont le monomère de base est une molécule flavan-3-ol, et le degré de polymérisation pourrait dépasser 50 (Carlos et al., 2011).

Les composés phénoliques et flavonoïdes suivants : l'alangine, le kaempférol, la quercétine, l'isorhamnetine et la lutéoline, sont largement abondants dans toutes les variétés du miel, à l'opposé d'autres composés, tels que l'hespérétine et la naringénine qui demeurent toutefois moins présents (Kassim et al., 2011)

❖ Mesure de l'activité anti-oxydante :

Des tests évaluant l'activité anti radicalaire ont été réalisés par mesure du degré de piégeage du DPPH, de la capacité d'absorbance des radicaux d'oxygène (ORAC) et du pouvoir antioxydant réducteur ferrique (FRAP) (Gheldof et al., 2002). Ces tests ont démontré que les différentes variétés de miel originaires des divers pays et régions géographiques, sont dotées d'un pouvoir antioxydant important, et que cette activité antioxydante attribuée à ses composés phénoliques et flavonoïdes, est susceptible d'être boostée en augmentant la teneur phénolique totale du miel par irradiation aux rayons gamma (Hussein et al., 2011).

Il est intéressant de noter qu'il existe une corrélation entre l'activité anti-oxydante et la teneur en phénols des échantillons. Cependant ce coefficient de corrélation (R^2) est beaucoup plus élevé avec les flavonoïdes (0,974), qu'avec les phénols totaux (0,821) (Socha et al., 2009).

Dans ce cadre, une étude a pu évaluer l'activité anti-oxydante du miel de la nigelle (Siti Amrah et al., 2012), dont les résultats rapportés figurent sur le tableau VII.

Pour mieux évaluer cette activité anti-oxydante, une comparaison de ces valeurs avec celles des autres miels, illustrée dans le tableau (IX) nous paraît nécessaire.

Tableau IX : Etude comparative de l'activité anti-oxydante du miel de *N. sativa* avec celle des différents miels.

		Phenolics (mg Gallic acid / kg)	Flavonoids (mg Catechin / kg)	DPPH (% inhibition mg / ml)	FRAP (μmol Fe (II)/100 g)
Miel de <i>N. sativa</i> (Siti Amrah et al., 2012)		337,8 ± 4,6	68,9 ± 0,5	57,6	247,8 ± 3,9
Miel d'Anzer (Meltem et al., 2019)		269,2		49,12	110,11
Miel d'Acacia (Nikolett Czipa et al., 2019)		105 – 221			
(Hussein et al., 2011)	Miel de Tualang	251,7 ± 0,79		41.3 ± 0.78	322,7 ± 1,7
	Miel de Gelam	417,6 ± 0,84	26,4 ± 0,12	76.29 ± 0.58	689,37 ± 23,6
	Miel de Nenas	216 ± 0,45	19,7 ± 0,21	28.67 ± 0.95	311,4 ± 7,97

A la lumière de ses valeurs affichées, souvent supérieures aux celles des autres miels, pourtant réputés pour leur propriété anti-oxydante et leurs effets thérapeutiques, le miel de *N. sativa* et à l'exception du miel de Gelam, détient la plus grande concentration en composés phénoliques, et enregistre les plus grandes valeurs des tests d'évaluation de l'activité anti-oxydante.

Ainsi, on peut affirmer avec raison au terme de cette analyse, que le miel de la nigelle est doté d'un des plus puissants pouvoirs anti-oxydants connus pour un miel.

Par ailleurs, les mécanismes d'action des antioxydants sont beaucoup plus complexes, et ne se résument pas en simple élimination des radicaux libres (Rietjens et al., 2002).

Les différents anti-oxydants communément utilisés (vit C, E...etc.) peuvent devenir des pro-oxydants après ingestion, perturbant ainsi l'équilibre physiologique oxydants antioxydants. Ré administrer des anti-oxydants serait nécessaire pour régénérer les pro-oxydants sous leur forme active et anti-oxydante (Halliwell, 1996), cependant cette ingestion d'anti-oxydants en trop pourrait exacerber davantage le stress oxydatif, et aggraver les pathologies préexistantes (Heinonen et Albanes, 1994). D'ailleurs il a été rapporté qu'une supplémentation alimentaire en fortes doses de α -tocophérol a favorisé la formation de tumeurs (Halliwell, 1996), et qu'une supplémentation en β -carotène a exacerbé le risque du cancer chez les fumeurs (Heinonen et Albanes, 1994).

En matière de sécurité, le miel constitue la source d'anti-oxydants la plus sûre, or si l'un des composants anti-oxydants du miel présente des propriétés pro-oxydantes, il y aurait suffisamment d'anti-oxydants qui en plus de leurs effets synergiques, vont assurer sa régénération (Köhler et al, 2011).

6.3. Propriétés pharmacologiques du miel de *N. sativa* :

Rares sont les travaux ayant étudié les propriétés pharmacologiques du miel de la nigelle.

Lorsque son activité antimicrobienne a été scientifiquement prouvée (Almasaudi et al., 2017), les autres propriétés en lien avec son pouvoir anti-oxydant auront besoin de compliments de preuves, à l'image des autres types de miel traités dans le prochain chapitre, dont les conclusions ne font que renforcer l'hypothèse d'un très grand potentiel thérapeutique du miel de *N. sativa*.

6.3.1. Activité antimicrobienne :

Généralement l'activité antimicrobienne du miel est attribuée à sa structure colloïdale générée par son osmolarité, à ses composants phénoliques et leurs dérivés, et à la production du peroxyde d'hydrogène (Katrina et al., 2017).

6.3.1.1. Effet antibactérien :

Almasaudi et son équipe avaient évalué l'effet du miel de la nigelle sur la bactérie *Staphylococcus aureus* résistante et sensible à la methicilline.

Un effet bactériostatique dose dépendant a été démontré, lequel a pu inhiber complètement la croissance bactérienne à la concentration de 50 % pendant 24 h de contact (tableau X).

Tableau X: Effet des différentes concentrations du miel sur le *Staphylococcus aureus* methicillino sensible et methicillino résistant par la méthode de dilution en bouillon (Almasaudi et al., 2017).

Concentration		Bacteria	
		Mean MSSA (CFU/ml)	MeanMRSA (CFU/ml)
10%(v/v)	Control	$3,40 \times 10^7$	$5,50 \times 10^6$
	Manuka +10	$3,70 \times 10^3$	$5,50 \times 10^3$
	Manuka +16	$4,00 \times 10^1$	$5,05 \times 10^2$
	Manuka +20	$0,33 \times 10^1$	$0,50 \times 10^1$
	<i>Nigella sativa</i>	$3,70 \times 10^6$	$5,50 \times 10^5$
	Sidr	$3,67 \times 10^5$	$1,00 \times 10^5$
20% (v/v)	Manuka +10	$4,00 \times 10^1$	$5,00 \times 10^2$
	Manuka +16	$0,33 \times 10^1$	$5,00 \times 10^2$
	Manuka +20	0,00	0,00
	<i>Nigella sativa</i>	$7,00 \times 10^4$	$5,50 \times 10^4$
	Sidr	$3,67 \times 10^4$	$1,00 \times 10^5$
50% (v/v)	Manuka +10	0,00	0,00
	Manuka +16	0,00	0,00
	Manuka +20	0,00	0,00
	<i>Nigella sativa</i>	0,00	0,00
	Sidr	0,00	0,00

Cet effet antibactérien a été attribué au peroxyde d'hydrogène, et au pH acide, alors que la plupart des bactéries ne puissent se développer que dans un milieu à un pH neutre allant de 7 à 7,4 (Almasaudi et al., 2017).

Toujours dans ce contexte, et selon une étude (Behbahani, 2014), des échantillons du miel iranien y compris celui de *N. sativa*, provenant de régions géographiques différentes, ont montré un pouvoir affectant la croissance des souches bactériennes analysées, lié à leurs composés phénoliques.

La nature et l'abondance des acides benzoïques, varie en fonction de l'origine de l'échantillon. Or le méthyl syringate était présent à des taux élevés que dans quatre échantillons, assurant un effet antibactérien, par formation de complexes (méthyl syringate + protéines solubles du miel) qui vont se lier aux parois bactériennes. Des acides cinnamiques exerçant un effet bactériostatique sur des bactéries gram positif, étaient répandus dans la majorité des échantillons. La pinocembrine, quasiment présente dans tous les échantillons, possède un effet inhibiteur de la croissance de *S.aureus*, *E.coli*, et *P.aeruginosa*. Par conséquent, étant donné les différences de concentrations en composés phénoliques, la propriété antimicrobienne pourrait être principalement liée à leurs effets synergiques, plutôt qu'à un effet isolé exercé par un seul composé (Mandal M.D et Mandal S, 2011).

La richesse en peroxyde d'hydrogène constitue également un critère essentiel de l'activité antibactérienne. En effet, Irish et ses collaborateurs avaient constaté l'impact négatif de la chaleur sur l'efficacité du miel à base de peroxyde d'hydrogène, sans pour autant affecter le miel sans H₂O₂. Ceci explique le rôle déterminant de la composition et les conditions de stockage du miel, ainsi que la source de nectar sur l'activité antibactérienne (Irish et al, 2011). Il a également été rapporté que le Miel de Manuka avait inhibé la croissance du SARM, sur laquelle a aussi boosté l'effet de l'oxacilline. Par ailleurs, il est important de souligner, qu'aucun cas de résistance bactérienne au miel n'a été rapporté (Cooper et al, 2010).

6.3.1.2. Activité anti-VIH-1.

Une étude a démontré l'existence d'une corrélation entre l'activité anti-VIH-1 et les sources florales des miels iraniens, où les miels mono floraux provenant de *P. sativum*, *N. sativa*, *C. sinensis*, *Z. multiflora*, *C. aurantium* et *Z. mauritiana* ont montré une importante activité anti-VIH-1, par rapport aux miels mono floraux provenant de *A. gummiifer* et *C. nobile*.

En effet, le méthylglyoxal s'était révélé responsable de cette activité, dont l'efficacité dépend étroitement de la teneur en ce composant. Ainsi, le miel de *Z. multiflora* enregistrant le taux le plus élevé en méthylglyoxal, en était le plus efficace.

Par ailleurs, le mécanisme d'action de la méthylglyoxal a été élucidé, qui consiste à bloquer l'assemblage de nouveaux virions du VIH, et par conséquent la maturation du virus. Cette action analogue à celle des antiviraux commercialisés (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprénavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir) intervient pendant la phase ultime du cycle viral. Rappelons que c'est pour la première fois, qu'une nouvelle molécule montre un tel effet en dehors des antiviraux connus, cela peut constituer une base pour développer de nouveaux inhibiteurs ciblant la phase finale du cycle viral (Behbahani, 2014).

7. Potentiel thérapeutique du miel de la nigelle en lien avec son activité anti-oxydante :

De très nombreuses études réalisées sur des miels d'origines connues ou inconnues (détaillées dans ce chapitre), avaient réussi à affirmer que tout miel possédant un pouvoir antioxydant, pourrait en l'exerçant sur les différents tissus du corps humain, produire des effets thérapeutiques.

Le miel de *N. sativa* ayant ce pouvoir, pourrait à priori partager toutes les propriétés pharmacologiques des miels telles qu'évoquées ultérieurement, d'où une extrapolation des résultats de leurs études au miel de la nigelle, semble logique et cohérente.

Il est admis dans ce cadre, que des pathologies chroniques telles que le diabète de type 2, l'hypertension, le cancer, la maladie d'Alzheimer, l'athérosclérose et les cardiopathies, ont pour cause principale le stress oxydatif (Raynoo et al., 2015), et que les personnes atteintes de ces maladies ont un rapport antioxydants / oxydants déséquilibré, où la défense anti-oxydante est dominée par le stress oxydant (Shibata et Kobayashi, 2008), d'où une association des anti-oxydants dont le miel aux traitements conventionnels est fortement recommandée (Uttara et al., 2009).

Cela dit, et pour mieux appuyer ces arguments en faveur d'un très grand potentiel thérapeutique, le miel de la nigelle va devoir bénéficier de plus de recherches.

7.1. Activité gastro-intestinale.

Le stress oxydatif altère la membrane de la bordure en brosse des villosités, et influence par conséquent l'absorption des substances et des molécules. La vitamine E présente dans le miel, exerce son pouvoir antioxydant, à travers une augmentation des activités de la CAT et de la SOD, et une réduction de la peroxydation des lipides et de l'oxydation des protéines au niveau de l'intestin grêle (Shirpoor et al., 2007).

Une gastro-protection pourrait être également assurée par les sucres (maltose, glucose, fructose, saccharose) (Gharzouli et al., 2002), et / ou par l'inhibition de la croissance d'*Helicobacter pylori* (une bactérie induisant un stress oxydatif responsable des lésions gastro-duodénales) (Ali et al., 1991).

La colite ulcéreuse s'est également montrée sensible à l'effet du miel associé à la sulfasalazine, traduit par un renforcement du pouvoir anti-xydant et une réduction significative de l'inflammation et des dommages au niveau du colon (Medhi et al., 2008).

7.2. Activité hépatique.

Le foie jouant un rôle majeur dans la régulation glycémique, la détoxification, la synthèse des enzymes, des hormones, et des lipoprotéines...etc, pourrait s'exposer au stress oxydatif, et ses fonctions s'en trouvent altérées.

Plusieurs études ont montré qu'une amélioration du stress oxydatif au niveau hépatique pourrait conduire à un effet hépato protecteur.

Ainsi, le miel (Malaysian gelam honey) en supplémentation avait rétabli les activités de la CAT et de la GPx au niveau du foie des rats (Yao et al., 2011). Une hépato protection a également été assurée par le miel (tualang honey) chez des rats diabétiques induits par STZ (Erejuwa et al., 2012), et chez des moutons ayant reçu du tétrachlorure de carbone (CCl₄) (Al-Waili, 2003). Dans le même contexte, et chez des rats atteints d'ictère obstructif se manifestant biologiquement par un taux élevé de ROS hépatiques, un stress oxydatif et une inflammation, une supplémentation en miel a diminué les niveaux de MDA, et augmenté les niveaux en GSH au niveau du foie (Kilicoglu et al., 2008).

Une restauration des fonctions hépatiques a également été observée chez des rats porteurs de lésions hépatiques induites par le N-éthylmaléimide (NEM), où une supplémentation en miel (Anzer honey) a significativement augmenté les niveaux de glutathion hépatique, et amélioré la congestion et l'infiltration intra hépatique de cellules mononuclées (Korkmaz et Kolankaya, 2009).

7.3. Activité pancréatique.

Dans le diabète sucré, le pancréas se trouve influé par le stress oxydatif, menant à un dysfonctionnement cellulaire β . D'ailleurs un effet antioxydant garantissant une protection pancréatique a été observé suite à l'utilisation du miel (Malaysian tualang honey) chez des rats diabétiques (Sulaiman et al., 2010).

Une autre étude a rapporté que le glibenclamide seul n'a pas réussi à améliorer le stress oxydatif chez des rats diabétiques, en revanche et en l'associant avec du miel (Malaysian tualang honey), la même spécialité a montré un pouvoir antioxydant important sur le pancréas, avec augmentation de l'activité du CAT, rétablissement de l'activité de la GPx, et une diminution des taux de MDA (Sulaiman et al., 2011). Par ailleurs, les dommages par peroxydation lipidique ne se sont pas produits après utilisation combinée du glibenclamide, de la metformine, et du miel (tualang honey) (Wahab et al., 2010).

7.4. Activité rénale.

Le rein fait partie des organes cibles du stress oxydatif, exacerbant le diabète sucré et l'hypertension artérielle.

7.4.1. Diabète sucré.

La néphropathie diabétique et l'insuffisance rénale sont les deux complications majeures du diabète sucré, où le stress oxydatif peut jouer un rôle important (Giacco et Brownlee, 2011). Combattre le stress oxydatif rénal constitue donc un principe thérapeutique d'une grande importance.

Ainsi, une étude a montré que le miel administré à des rats diabétiques, a augmenté les activités de la glutathion S-transférase (GST), la glutathion réductase (GR), le CAT et la GPx, restauré l'activité de la SOD, et réduit les niveaux de peroxydation lipidique, assurant une amélioration de la morphologie rénale (Erejuwa et al., 2010).

Il a été révélé en outre que l'effet antioxydant du miel ne dépend pas de son effet hypoglycémique, où la plus faible dose de miel, 0,2 g / kg de poids corporel (effet hypoglycémique très faible), avait eu un effet antioxydant comparable à celui des doses plus élevées (1-4 g / kg de poids corporel) (Erejuwa et al., 2010).

D'autres études, ont montré qu'une amélioration du stress oxydatif, était responsable d'une réduction de l'hyperglycémie et de l'hémoglobine glycosylée, raison pour laquelle une supplémentation en miel a pu réduire l'hyperglycémie chez des rats Sprague-Dawley diabétiques induits par STZ, chez des rats diabétiques induits par alloxan (Fasanmade et Alabi, 2008), et chez des rats STZ SHR (Sirajudeen et al., 2011). En plus de son effet hypoglycémiant, le miel (Acacia honey, Astragalus honey, and Nodushan Yazd honey) par l'exercice de son pouvoir antioxydant, a également montré une capacité à réduire les concentrations de fructosamine¹² chez des rats diabétiques induits par STZ (Mohammadimanesh et al., 2016).

Dans le diabète sucré, où le milieu est hautement oxydant, la formation de produits glyqués contribue à l'apparition de complications, en raison du lien étroit entre la glycation et les réactions oxydatives (Selvaraj et al., 2006). Ainsi, pour une meilleure prise en charge des diabétiques, et une meilleure prévention des complications, on suggère qu'une association d'un hypoglycémiant (glibenclamide ou metformine) avec du miel soit réalisée, garantissant

¹²La fructosamine (protéines glyquées) est un composé stable formé par la réaction d'un groupe carbonyle de glucose avec un groupe amino de protéine.

un effet antioxydant meilleur que celui produit par l'hypoglycémiant tout seul, avec une augmentation significative des activités de la CAT et du GSH (Erejuwa et al., 2011), et une réduction de la peroxydation lipidique au niveau des reins (El Denshary et al., 2011).

7.4.2. Hypertension.

Selon les données disponibles, le stress oxydatif joue un rôle déterminant dans la physiopathologie de l'hypertension par altération des mécanismes vasomoteurs (Rodrigo et al., 2011).

Lutter contre le stress oxydatif, constitue de ce fait une piste thérapeutique à exploiter dans la prise en charge de la maladie. D'ailleurs, une suppression de l'élévation de la pression artérielle, par amélioration du stress oxydatif, a été confirmée par une étude menée chez des RSH supplémentés en miel (Sirajudeen et al., 2011). Un effet expliqué par la capacité du miel à intensifier l'activité du facteur de transcription Nrf2, chargé du contrôle d'expression des gènes antioxydants et cytoprotecteurs (Kim et al., 2010). Ainsi, une surexpression des gènes, mènent à une fabrication accrue d'enzymes capables de détoxifier et d'éliminer rapidement les oxydants ou les xénobiotiques (Kobayashi et al., 2009).

7.5. Les Organes reproducteurs.

Le stress oxydatif joue un rôle central dans le développement des lésions testiculaires, chez des rats exposés à la fumée de la cigarette, selon plusieurs études (Rajpurkar et al., 2000). Conséquemment, des antioxydants dont le miel, ont montré un pouvoir à prévenir, et à améliorer ces lésions chez ces rats (Agarwal et al., 2005). Ainsi, une supplémentation en miel (Gelam honey) pendant 13 semaines chez des rats males exposés à la fumée de la cigarette, a réduit considérablement la peroxydation des lipides, augmenté la réduction de la TAS, et rétabli les activités de SOD, GPx et CAT. Ces corrections biochimiques, étaient accompagnées en outre d'une amélioration des lésions testiculaires, de la spermatogenèse, de la motilité, et de la morphologie des spermatozoïdes (Asiyah et al., 2011).

Une autre étude a été menée chez des cyclistes de route, observant des entraînements intensifs, et supplémentés en miel. Après huit semaines de traitement, un effet bénéfique sur les cytokines plasmatiques séminales a été constaté, avec une augmentation des concentrations de SOD, CAT et TAS. Cependant, des élévations plus discrètes des niveaux séminaux d'IL-1bêta, IL-6, IL-8, TNF-alpha, ROS et MDA ont été observées (Tartibian et Hajizadeh, 2011).

7.6. Propriété anti-cancéreuse.

Plusieurs études ont mis en évidence le pouvoir du miel à prévenir les syndromes néoplasiques, et à limiter leurs progressions, où certains cancers tels que le cancer du sein, du foie et des lignées cellulaires colorectales, ont bénéficié de recherches très approfondies.

Divers mécanismes antiprolifératifs ont été évoqués, portant sur la régulation du cycle cellulaire, l'activation de la voie mitochondriale, l'induction de la perméabilisation de la membrane externe mitochondriale, l'induction de l'apoptose, la modulation du stress oxydatif, l'atténuation de l'inflammation, et la modulation de la signalisation de l'insuline et de l'inhibition de l'angiogenèse (Siti Amrah et al., 2014).

7.6.1. Activité sur le cancer du sein.

Une étude menée sur des cellules MCF-7, traitées par un extrait de miel de sapin, a montré une amélioration de viabilité de ces cellules. Cet effet a été attribué aux flavonoides (kaempférol et quercétine) dont la structure est analogue à celle des œstrogènes, pouvant se lier aux récepteurs ostrogéniques (RE), et produisant à fortes doses un effet anti-ostrogénique. Notons également, que les nutriments du miel (acides aminés, vitamines, minéraux, enzymes), ont leur part dans l'amélioration de la viabilité des cellules, en réduisant la production des ROS (Jaganathan et Mandal, 2010).

7.6.2. Activité sur le cancer colorectal.

L'effet de plusieurs échantillons de miel sur des lignées de cellules cancéreuses du colon (HT 15 et HT 29) a fait le thème d'une étude réalisée récemment. Un effet antiprolifératif et apoptotique ont été observés, en lien avec la teneur en composés phénoliques (Jaganathan et Mandal, 2009), provoquant l'épuisement des thiols non protéiques intracellulaires, et l'augmentation de la fabrication des ROS (Jaganathan et Mandal, 2010).

Cela peut paraître paradoxal, mais ça s'explique par le fait que les réponses cellulaires dépendent de la nature chimique des ROS, et de leur niveau de production (Wulf Dröge, 2002).

Remarque importante.

Un effet cytotoxique n'est pas toujours garanti, où au contraire une prolifération des cellules cancéreuses s'est montrée favorisée par la mauvaise qualité du miel, qui de par sa richesse en nutriments (acides aminés, minéraux, vitamines...), et sa pauvreté en composés phénoliques, peut servir de substrat pour ces cellules.

De même, les quantités élevées d'enzyme glucose oxydase, ainsi que la durée et les conditions de stockage peuvent produire plus de ROS (Henriques et al., 2006)

CONCLUSION

Les études évoquées tout au long de ce travail, avaient montré la capacité des miels dotés d'un pouvoir antioxydant (corrélé à la teneur en composés phénoliques), d'améliorer le stress oxydatif dans les différents organes : le foie, le pancréas, les reins, et le plasma...etc, entraînant un rétablissement de leurs fonctions, et un renforcement des effets du traitement conventionnel.

Ainsi, nous avons pu voir que le miel de *N. sativa*, respectant parfaitement les normes de conformité en matière de propriétés physico-chimiques, détient une richesse en composés phénoliques et flavonoïdes comparable voire même supérieure à celle des différents types de miels étudiés, lui procurant un pouvoir anti-oxydant très puissant.

Cela étant, le miel de *N. sativa* pourrait se démarquer des autres miels par son énorme potentiel thérapeutique, d'où nous suggérons aux chercheurs de lui accorder le même intérêt accordé aux graines de la nigelle et à leurs extraits.

Néanmoins, ce miel pourrait être conseillé pour son effet anti-infectieux scientifiquement affirmé, par le pharmacien à l'officine, qui en absence d'un soutien des industriels pharmaceutiques, s'affronte aux préjugés des patients.

Devant cette problématique, et en attendant que tout miel ayant montré une activité thérapeutique, puisse obtenir un jour le statut d'un médicament, le pharmacien en tant qu'un professionnel de santé, devrait profiter de ses entretiens pharmaceutiques, pour dévoiler ses compétences scientifiques, et ses capacités d'accompagnement, et supplanter l'aspect commercial de son métier.

BIBLIOGRAPHIE

- Abbasnezhad A, Niazmand S, Mahmoudabady M, Rezaee SA, Soukhtanloo M, Mosallanejad R ,Hayatdavoudi P. *Nigella sativa* L. seed regulated eNOS, VCAM -1 and LOX- 1 genes expression and improved vasoreactivity in aorta of diabetic rat. *J.Ethnopharmacology*,Volume 228, 10 January 2019.
- Abdulelah HAA, Zainal-Abidin BAH (2007).In vivo anti-malarial tests of *Nigella sativa* (Black Seed) different extracts. *Am. J. Pharmacol. Toxicol.* 2:46-50.
- Adel A Hagag, Enas El-Zamarany, Elsheik A, Elaai AMA, Effect of *Nigella sativa* Oil against Methotrexate Induced Hepatotoxicity in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia, *J Leuk* 1, November 2013.
- Agarwal, A.; Prabakaran, S.A.; Said, T.M. Prevention of oxidative stress injury to sperm.*J. Androl.*2005.
- Ahmed Abdel Aziz Baiomy, H.M. Rady, M.A. Amer, H.S. Kiwan, Effect of some honey bee extracts on the proliferation, proteolytic and gelatinolytic activities of the hepatocellular carcinoma Hepg2 cell line, *Australian Journal of Basic and Applied Sciences* 3(3):2754- 2769 · July 2009.
- Al-Hader A, Aqel M, Hasan Z. Hypoglycemic effects of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds. *Pharm Biol* 1993; 31:96-100.
- Al-jasass, F.M. and M.S. Al-Jasser, Chemical composition and fatty acid content of some spices and herbs under Saudi Arabia conditions. *Scientific World Journal*, 2012. 2012: p. 859892.
- Al-Jenoobi FI1, Al-Thukair AA, Abbas FA, Ansari MJ, Alkharfy KM, Al-Mohizea AM, Al- Suwayeh SA, Jamil S, Effect of black seed on dextromethorphan O- and N-demethylation in human liver microsomes and healthy human subjects. *Drug Metab Lett.* 2010 Jan.
- Al-nahari AA1, Almasaudi SB1, Abd El-Ghany el SM2, Barbour E3, Al Jaouni SK4, Harakeh S5. Antimicrobial activities of Saudi honey against *Pseudomonas aeruginosa*. *Saudi J Biol Sci.* 2015 Sep.
- Al-naqeeq, G., et al., Antiatherogenic Potential of *Nigella sativa* Seeds and Oil in DietInduced Hypercholesterolemia in Rabbits.Evid Based Complement Alternat Med, 2011. 2011: p. 213628.
- AL-nassimi, M. (1984). *La médecine moderne et la science du prophète* (éd. 3e édition). Damas: Acharika.
- Al-Waili, N.S. Intravenous and intrapulmonary administration of honey solution to healthy sheep: Effects on blood sugar, renal and liver function tests, bone marrow function, lipid profile and carbon tetrachloride-induced liver injury. *J. Med. Food* 2003, 6, 231–247.

- Alhebshi A, Gotoh M, Suzuki I. 2013. Thymoquinone protects cultured rat primary neurons against amyloid β -induced neurotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 433: 362– 367
- Ali, A.T.; Chowdhury, M.N.; al Humayyd, M.S. Inhibitory effect of natural honey on *Helicobacter pylori*. *Trop. Gastroenterol.*1991, 12, 139–143.
- Almasaudi , Al-Nahari , Abd El-Ghany , Barbour , Al Muhayawi , Al-Jaouni , Azhar, Qari , Harakeh .Antimicrobial effect of different types of honey on *Staphylococcus aureus*. *Saudi J Biol Sci.* 2017 Sep
- Amellal H., 2008. Aptitudes technologiques de quelques variétés communes de dattes: formulation d'un yaourt naturellement, sucré et aromatisé. Thèse de doctorat en Technologie Alimentaire. Université M'hamed Bouguera.Boumerdes.127p.
- Andaloussi-Benhaddou, L. Martineau, T. Vuong, B. Meddah, P. Madiraju, A. Settaf, P.S. Haddad.The in vivo antidiabetic activity of *Nigella sativa* is mediated through activation of the AMPK pathway and increased muscle Glut4 content, *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* (2011)
- Anela Topcagic, Sanja Cavar Zeljkovic, Erna Karalija, Semia Galijasevic, and Emin Sofic Bosn J Basic Med Sci. 2017 Nov; 17(4): 286–294, Evaluation of phenolic profile, enzyme inhibitory and antimicrobial activities of *Nigella sativa* L. seed extracts
- Asiyah, H.A.; Syazana, N.S.; Hashida, N.H.; Durriyyah Sharifah, H.A.; Kamaruddin, M.Y. Effects of nicotine and Gelam honey on testis parameters and sperm qualities of juvenile rats. *Sci. Res. Essays* 2011, 6, 5471–5474.
- Askari Gholamreza, Vida Mohammadi, Fariborz Khorvash, Awat Feizi, The effect of alpha-lipoic acid supplementation on anthropometric indices and food intake in patients who experienced stroke: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, *Journal of research in medical sciences* 2017
- Askari , Rouhani , Ghaedi , Ghavami , Nouri , Mohammadi . Effect of *Nigella sativa* (black seed) supplementation on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Phytother Res.* 2019 May; 33(5):1341-1352. Doi: 10.1002/ptr.6337. Epub 2019 Mar 14.
- Ayaz E, Yilmaz H, Ozbek H, Tas Z, Orunc O (2007). The effect of *Nigella sativa* oil against *Aspiculuris tetraptera* and *Hymenolepis nana* in naturally infected mice. *Saudi Med. J.* 28:1654-1657.

- Bahareh Amin, Hossein Hosseinzadeh, Black Cumin (*Nigella sativa*) and Its Active Constituent, Thymoquinone: An Overview on the Analgesic and Anti-inflammatory Effects, *Planta Med* 2016.
- Bamosa AO, Kaatabi H, Lebda FM, Elq A-MA, AlSultan A. Effect of *Nigella sativa* seeds on the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Physiol Pharmacol* 2010; 54:344-354.
- Barakat EM, El Wakeel LM, Hagag RS. Effects of *Nigella sativa* on outcome of hepatitis C in Egypt. *World J Gastroenterol*. 2013; 19:2529–2536.
- Behbahani M. Anti-HIV-1 Activity of Eight Monofloral Iranian Honey. Aligarh Muslim University, India, Published October 21, Plos One, 2014.
- Bernhoft RA (2008) Cadmium and its adverse effects on human health. *Indian J Med Res* 128:557–64.
- Bilsel, Y.; Bugra, D.; Yamaner, S.; Bulut, T.; Cevikbas, U.; Turkoglu, U. Could honey have a place in colitis therapy? Effects of honey, prednisolone and disulfiram on inflammation, nitric oxide and free radical formation. *Dig. Surg.* 2002, 19, 306–311.
- Bin Sayeed MS, Asaduzzaman M, Morshed H, Hossain MM, Fahim Kadir M, Rahman MR. 2013. The effect of *Nigella sativa* Linn. seed on memory, attention and cognition in healthy human volunteers. *J Ethnopharmacol* 148: 780–786.
- Bin Sayeed MS, Shams T, Hossain SF, et al. 2014. *Nigella sativa* L. seeds modulate mood, anxiety and cognition in healthy adolescent males. *J Ethnopharmacol* 152: 156–162.
- Bitar Maraghehpour, Mina Khayamzadeh, Shamsoulmolouk Najafi, Mohammadjavad Kharazifard, Traditionally used herbal medicines with antibacterial effect on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: *Boswellia serrata* and *Nigella sativa*. Jan 2017.
- Bogdanov S., Lullman C. et Martin P., 1999. Qualité du miel et norme internationale relative au miel. Rapport de la Commission Internationale du miel. *Bee world*; 80:61-6.
- Bowry, V.W.; Ingold, K.U.; Stocker, R. Vitamin E in human low-density lipoprotein. When and how this antioxidant becomes a pro-oxidant. *Biochem. J.* 1992, 288Pt 2, 341–344.
- Butt Ayesha Siddique, Numrah Nisar, Nadia Ghani, Imran Altaf, Tahira Aziz Mughal. Isolation of thymoquinone from *Nigella sativa* L. and *Thymus vulgaris* L., and its anti-proliferative effect on HeLa cancer cell lines. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. Jan 2019, Vol. 18 Issue 1, p37-42. 6p.
- Candan F., Küçük M., Kolayh. Karaoglu S., Ulusoy E., Baltaci C. 2007. Biological activities and chemical composition of three honeys of different types from Anatolia. *Food Chem*; 100: 526-530.

Carlos A Uthurry, David Hevia, Carmen Gomez-Cordoves, Role of honey polyphenols in health, Journal of ApiProduct and ApiMedical Science 3 (4): 141 – 159, 2011.

Cheikh-Rouhou Salma, Souhail Besbes, Basma Hentati, Christophe Blecker, Claude Deroanne, Hamadi Attia, *Nigella sativa* L.: Chemical composition and physicochemical characteristics of lipid fraction. Food Chem, 2006 (101): p. 673-681.

Chemical composition of *Nigella sativa* Linn: Part 2 Recent advances, Inflammopharmacology, June 2016, Volume 24.

Claudia-Crina Toma; Neli-Kinga Olah; Laurian Vlase; Cristina Mogoşan; Andrei Mocan, Comparative Studies on Polyphenolic Composition, Antioxidant and Diuretic Effects of *Nigella sativa* L. (Black Cumin) and *Nigella damascena* L. (Lady-in-a-Mist) Seeds, *Molecules*, Vol 20, Iss 6, Pp 9560-9574 (2015); MDPI AG, 2015.

Cooper R.A., Jenkins L., Henriques A.F., Duggan R.S., Burton N.F. Absence of bacterial resistance to medical-grade manuka honey. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2010; 29(10):1237–1241.

C. Alimentarius Revised codex standard for honey, Codex Stan, 12 (2001).

Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:1245049. Doi : 10.1155/2016/1245049. Epub 2016 Jul 12.

Dr Méd. Dany Mercan Unilabs, Le Stress Oxydatif A.R.L., Lausanne, mars 2010.

E. Farzaneh, F.R. Nia, M. Mehrtash, F.S. Mirmoeini, M. Jalilvand The effects of 8-week *Nigella sativa* supplementation and aerobic training on lipid profile and VO₂ max in sedentary overweight females, *Int. J. Prev. Med.*, 5 (2014), pp. 210-216.

El Denshary, E.S.; Al-Gahazali, M.A.; Mannaa, F.A.; Salem, H.A.; Hassan, N.S.; Abdel-Wahhab, M.A. Dietary honey and ginseng protect against carbon tetrachloride-induced hepatonephrotoxicity in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology.* 2011.

El Gazzar M, El Mezayen R, Marecki JC, Nicolls MR, Canastar A, Dreskin SC. Anti- inflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 1135-1.

Elgohary, Hany M.; Al Jaouni, Soad KH. Selim, Samy A. Effect of ultrasound- enhanced *Nigella sativa* seeds oil on wound healing: An animal model, In Journal of Taibah University Medical Sciences. October 2018.

El-kott A.F., Kandeel A.A., El-Aziz S.F.A., Ribea H.M. Anti-tumor effects of bee honey on PCNA and P53 expression in the rat hepatocarcinogenesis. *Int. J. Cancer Res.* 2012.

- El-Mahmoudy A, Matsuyama H, Borgan MA, Shimizu Y, El-Sayed MG, Minamoto N, Takewaki T. Thymoquinone suppresses expression of inducible nitric oxide synthase in rat macrophages. *Int Immunopharmacol* 2002; 2: 1603-1611.
- Emrah Sefik Abamor, Adil Allahverdiyev, A nanotechnology based new approach for chemotherapy of Cutaneous Leishmaniasis: TIO2@AG nanoparticles - Nigella sativa oil combinations. *Experimental Parasitology*, Apr 2016.
- Enomoto, S., et al. Hematological studies on black cumin oil from the seeds of *Nigella sativa* L. *Biol Pharm Bull*, 2001. 24(3): p. 307-10.
- Erejuwa, O.O.; Gurtu, S.; Sulaiman, S.A.; Ab Wahab, M.S.; Sirajudeen, K.N.; Salleh, M.S. Hypoglycemic and antioxidant effects of honey supplementation in streptozotocin- induced diabetic rats. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*2010, 80, 74–82.
- Erejuwa, O.O.; Sulaiman, S.A.; Wahab, M.S.; Sirajudeen, K.N.; Salleh, M.S.; Gurtu, S. Glibenclamide or metformin combined with honey improves glycemic control in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int. J. Biol. Sci.*2011, 7, 244–252.
- Erejuwa, O.O.; Sulaiman, S.A.; Wahab, M.S.; Salam, S.K.; Salleh, M.S.; Gurtu, S. Hepatoprotective effect of tualang honey supplementation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int. J. Appl. Res. Nat. Prod.*2012, 4, 37–41.
- Fahima ALI-RACHEDI, Souad MERAGHNI, Nourhène TOUAIBIA & Sabrina MESBAH Analyse quantitative des composés phénoliques d'une endémique algérienne *Scabiosa Atropurpurea sub. Maritima* L. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*, 2018.
- Fasanmade, A.A.; Alabi, O.T. Differential effect of honey on selected variables in alloxan-induced and fructose-induced diabetic rats. *Afr. J. Biomed. Res.*2008, 11, 191–196.
- Gharzouli, K.; Amira, S.; Gharzouli, A.; Khennouf, S. Gastroprotective effects of honey and glucose-fructose-sucrose-maltose mixture against ethanol-, indomethacin- and acidified aspirin-induced lesions in the rat. *Exp. Toxicol. Pathol.*2002, 54, 217–221.
- Gheldof, N.; Wang, X.H.; Engeseth, N.J. Identification and quantification of antioxidant components of honeys from various floral sources. *J. Agric. Food Chem.*2002, 50, 5870–5877.
- Giacco, F.; Brownlee, M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ.Res.*2011, 107, 1058–1070.

- Gilhotra N, Dhingra D. 2011. Thymoquinone produced antianxiety- like effects in mice through modulation of GABA and NO levels. *Pharmacol Reports* 63: 660–669.
- Gonca E, Kurt Ç, Cardioprotective effect of Thymoquinone: A constituent of *Nigella sativa* L., against myocardial ischemia/reperfusion injury and ventricular arrhythmias in anaesthetized rats. *Pak J Pharm Sci.* 2015 Jul;28(4):1267-73.
- Halliwell, B. Vitamin C: Antioxidant or pro-oxidant in vivo? *Free Radic.* 1996, 25, 439–454.
- Hamid Mollazadeh 1, Amir R Afshari 2, Hossein Hosseinzadeh, Review on the Potential Therapeutic Roles of *Nigella sativa* in the Treatment of Patients with Cancer: Involvement of Apoptosis, Black cumin and cancer -*Journal of Pharmacopuncture*, Vol 20, Iss 3, Pp 158-172 (2017).
- Hasawi ZA, Ali BA, Bamosa AO. Effect of *Nigella sativa* (black seed) and thymoquinone on blood glucose in albino rats. *Ann Saudi Med* 2001; 21:242-244.
- Hassan, M.I.; Mabrouk, G.M.; Shehata, H.H.; Aboelhussein, M.M. Antineoplastic effects of bee honey and *Nigella sativa* on hepatocellular carcinoma cells. *Integr. Cancer Ther.* 2012.
- Hassan, A.I.; Bayoumi, M.M. Efficiency of camel milk and honey bee in alleviation of diabetes in rats. *Nat. Sci.* 2010, 8, 333–341.
- Heinonen, O.P.; Albanes, D. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N. Engl. J. Med.* 1994, 330, 1029–1035.
- Henriques, A.; Jackson, S.; Cooper, R.; Burton, N. Free radical production and quenching in honeys with wound healing potential. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006, 58, 773– 777.
- Hina Younus, *Molecular and Therapeutic actions of Thymoquinone*, Springer Singapore 2018.
- Hussein Ahmed Bakathir and Nageeb Ahmed Abbas, Detection of the Antibacterial Effect of *Nigella Sativa* Ground Seeds with Water. Published online 2010 Dec 30.
- Hussein, S.Z.; Yusoff, K.M.; Makpol, S.; Yusof, Y.A. Antioxidant capacities and total phenolic contents increase with gamma irradiation in two types of Malaysian honey. *Molecules* 2011, 16, 6378–6395.
- Ibn al-qaim, A. (1957). *La médecine du prophète*. Beyrouth: Al fikr.
- Ibn-sina. (1972). *La loi de la médecine, le livre des médicaments et des plantes*. Beyrouth: Maktab Attollab.

Ikediodi CO, Badisa VL, Ayuk-Takem LT, et al (2004) Response of antioxidant enzymes and redox metabolites to cadmium-induced oxidative stress in CRL-1439 normal rat liver cells. *Int J Molec Med* 14:87–92.

Irina D., Georgiana G., Livia P., Alina M. E. and Rodica S. 2010. The antioxidant activity of selected Romanian honeys. *FoodTech*;34(2):77-83.

Irish J., Blair S., Carter D.A. The antibacterial activity of honey derived from Australian flora. *PLoS One*.2011; 6(3):e18229.

Jaganathan, S.; Mandal, M. Honey constituents and its apoptotic effect in colon cancer cells. *J. Apiprod. Apimed. Sci.* 2009, 1, 29–36.

Jaganathan, S.K.; Mandal, M. Involvement of non-protein thiols, mitochondrial dysfunction, reactive oxygen species and p53 in honey-induced apoptosis. *Investig. N. Drugs* 2010, 28, 624–633.

K.A. Abdel-Sater Gastroprotective effects of *Nigella Sativa* oil on the formation of stress gastritis in hypothyroidal rats, *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 1 (2) (2009), pp. 143-149.

Kamsiah Jaarin, Wai Dic Foong, Min Hui Yeoh, Zaman Yusoff Nik Kamarul, Haji Mohd Saad Qodriyah, Abdullah Azman, Japar Sidik Fadhlullah Zuhair, Abdul Hamid Juliana, and Yusof Kamisah, Mechanisms of the antihypertensive effects of *Nigella sativa* oil in L-NAME- induced hypertensive rats, *Clinics (Sao Paulo)*. 2015 Nov; 70(11): 751.

Kanter M. 2008. Effects of *Nigella sativa* and its major constituent, thymoquinone on sciatic nerves in experimental diabetic neuropathy. *Neurochem Res* 33: 87–96.

Kanter M, Akpolat M, Aktas C. Protective effects of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds on β -cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats: a light and electron microscopic study. *J Molecular Histol* 2009; 40:379-385.

Karima Bensiamer-Touati; Ghouti Kacimi; El-Mehdi Haffaf; Sihem Berdja; Souhila Aouichat-Bouguerra, *In Vivo Subacute Toxicity and Antidiabetic Effect of Aqueous Extract of Nigella sativa*, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Vol 2017.

Kassim, M.; Achoui, M.; Mansor, M.; Yusoff, K.M. The inhibitory effects of Gelam honey and its extracts on nitric oxide and prostaglandin E (2) in inflammatory tissues. *Fitoterapia* 2011, 81, 1196–1201.

Katrina Brudzynski, Danielle Miotto, Linda H Kim, Calvin Sjaarda, Liset Maldonado- Alvarez, Henryk Fukś, Active macromolecules of honey form colloidal particles essential for honey antibacterial activity and hydrogen peroxide production, *Scientific Reports* 7(1) · December 2017.

- Khanssa A Shaheed, Manal A. alSirraj, Mohamed Ridha Allaith, Samah Sami Swedan, The biological activities of seeds extracts for fenugreek and black cumin and its inhibitory influences toward some pathogens .Jan 2018.
- Kilicoglu, B.; Gencay, C.; Kismet, K.; Serin Kilicoglu, S.; Erguder, I.; Erel, S.; Sunay, A.E.; Erdemli, E.; Durak, I.; Akkus, M.A. The ultrastructural research of liver in experimental obstructive jaundice and effect of honey. *Am. J. Surg.* 2008, 195, 249–256.
- Kim, H.J.; Vaziri, N.D. Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2010, 298, F662– F671.
- Kobayashi, M.; Li, L.; Iwamoto, N.; Nakajima-Takagi, Y.; Kaneko, H.; Nakayama, Y.; Eguchi, M.; Wada, Y.; Kumagai, Y.; Yamamoto, M. The antioxidant defense system Keap1- Nrf2 comprises a multiple sensing mechanism for responding to a wide range of chemical compounds. *Mol. Cell. Biol.* 2009, 29, 493–502.
- Köhler, H.F.; Delucca, I.M.; Sbragia Neto, L. Enteral antioxidants in ischemia/reperfusion injuries in rats. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2011, 38, 422–428.
- Komal Anjum, Sayed asmat ali shah, Syed Qamar Abbas, Najeeb Akhter, the black seed (nigella sativa) as an immunomodulator, *International Journal of Current Research* 8(03):27292-27298 · March 2016.
- Korkmaz, A.; Kolankaya, D. Anzer honey prevents N-ethylmaleimide-induced liver damage in rats. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2009, 61, 333–337.
- Koshak A, Wei L, Koshak E, Wali S, Alamoudi O, Demerdash A, et al. Nigella sativa supplementation improves asthma control and biomarkers: a randomized, double-blind, Placebo-Controlled Trial. *Phytother Res.* 2017.
- Koula Doukani, Tabak Souhila, Derriche Asma, Hacini Zahira, Etude physicochimique et phytochimique de quelques types de miels Algériens, *Revue Ecologie- Environnement* (10):2014.
- Kruk I, Michalska T, Lichszteld K, Kladna A, Aboul - Enein HY. The effect of thymol and its derivatives on reactions generating reactive oxygen species. *Chemosphere.* 2000; 41(7): 1059–1064 –757.
- M. Hosseini, T. Mohammadpour, R. Karami, Z. Rajaei, H. R. Sadeghnia, and M. Soukhtanloo, “Effects of the hydro-alcoholic extract of Nigella Sativa on scopolamine-induced spatial memory impairment in rats and its possible mechanism,” *Chinese Journal of Integrative Medicine*, vol. 21, no. 6, pp. 438–444, 2015.
- M.K.A. Sahak, N. Kabir, G. Abbas, S. Draman, N. H. Hashim, and D. S. Hasan Adli, “The Role of Nigella sativa and its active constituents in learning and memory,” *Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2016, Article ID 6075679, 6 pages, 2016.

- M. Kolahdooz, S. Nasri, S.Z. Modarres, S. Kianbakht, H.F. Huseini Effects of *Nigella sativa* L. seed oil on abnormal semen quality in infertile men: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, *Phytomedicine*, 21 (2014), pp. 901-905.
- M. Salem, Talay Yar, Abdullah O. Bamosa, Abdulaziz Al-Quorain, Mohamed I Yasawy, Raed M Alsulaiman, and Muhammad A. Randhawa, Comparative Study of *Nigella sativa* and Triple Therapy in Eradication of *Helicobacter pylori* in Patients with Non-Ulcer Dyspepsia, *Saudi J Gastroenterol.* Jul 2010.
- Mabberley, D. (1987). *The plant-book. A portable dictionary of the vascular plants.* New York: Cambridge University Press.
- Mahmoud MR, El-Abhar HS, Salh S (2002). The effect of *Nigella sativa* oil against the liver damage induced by *Schistosoma mansoni* infection in mice. *J. Ethnopharmacol.*
- Majed M AbuKhader, Thymoquinone: A promising antidiabetic agent *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, June 2012.
- Mandal M.D., Mandal S. Honey: its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2011; 1:154–160.
- Mansour M, Tornhamre S. Inhibition of 5-lipoxygenase and leucotriene C4 synthase in human blood cells by thymoquinone. *J Enzyme Inhibition Med Chem.* 2004; 19(5):431–6.
- Marsik P, Kokoska L, Landa P, Nepovim A, Soudek P, Vanek T. In vitro inhibitory effects of thymol and quinones of *Nigella sativa* seeds on cyclooxygenase-1-and-2-catalyzed prostaglandin E2 biosyntheses. *Planta Med* 2005; 71: 739-742.
- Martin AG1, Fresno M, Tumor necrosis factor- α activation of NF- κ B requires the phosphorylation of Ser-471 in the transactivation domain of c-Rel. *J Biol Chem.* 2000 Aug 11; 275(32):24383-91.
- Mat, M.C., A.S. Mohamed, and S.S. Hamid, Primary human monocyte differentiation regulated by *Nigella sativa* pressed oil. *Lipids Health Dis*, 2011. 10: p. 216.
- Maurya, Sumitra; Marimuthu, P.; Singh, Ashutosh; Rao, G. P; Singh, Gurdip. Antiviral Activity of Essential Oils and Acetone Extracts of Medicinal Plants Against Papaya Ring Spot Virus, *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, January 2005, Vol. 8 Issue: 3 p233-23
- McNally L, Bhagwagar Z, Hannestad J. 2008. Inflammation, glutamate, and glia in depression: A literature review. *CNS Spectr* 13: 501–510.

- Medhi, B.; Prakash, A.; Avti, P.K.; Saikia, U.N.; Pandhi, P.; Khanduja, K.L. Effect of Manuka honey and sulfasalazine in combination to promote antioxidant defense system in experimentally induced ulcerative colitis model in rats. *Indian J. Exp. Biol.* 2008, 46, 583–590.
- Meltem malkoç, hilal çakir, yakup kara, zehra can, sevgi kolayli
Phenolic composition and antioxidant properties of anzer honey from black sea region of turkey 2019. .
- Mitchel, R.E.; McCann, R. Vitamin E is a complete tumor promoter in mouse skin. *Carcinogenesis* 1993, 14, 659–662.
- Mohammadimanesh Ali Ali, Hassan Mozzaffari Khosravi, Ali Asghar Vahidiniya, Saeid Doaei, Iraj Salehi, Nasrin Fayyaz, The comparative effect of different types of honey on levels of glucose, fructosamine and insulin in Streptozocin-induced diabetes in wistar rats, *South Asian J Exp Biol*; 6 (1): 39-44; 2016
- Mohamed Shohayeb, Eman Halawani, The effect of alkaloids, saponins and thymoquinone of nigella sativa seeds on biofilm production, motility, outer membrane proteins and lipopolysaccharide of some bacteria, Feb 2017.
- Moniruzzaman M, Sulaiman S.A., Md Ibrahim Khalil M.I. and Gan S.H., 2013.
Evaluation of physicochemical and antioxidant properties of sourwood and other Malaysian honeys: a comparison with manuka honey. *Chemistry Central Journal*;7:138-150.
- Morel, J.-M., *Traité pratique de phytothérapie*. 2008, Paris: Grancher. 620.
- Muhammad Solehuddin Bumidin, Farah Azurin Johari, Nurul Fikri Risan, Mohd Hamzah Mohd Nasir, the effect of aqueous extracts of nigella sativa on breast cancer cell line mcf-7: an in vitro study. *Science Heritage Journal (GWS)* 2(1) (2018) 13-17.
- Mukhtar Ikhsan, Nurul Hiedayati, Kazutaka Maeyama and Fariz Nurwidya, Nigella sativa as an anti-inflammatory agent in asthmann, *BMC Research Notes* 201811:744.
- N. Kehili, L'effet phytoprotecteur de la nigelle (*Nigella sativa*) contre la toxicité induite par le cadmium chez les rats, *Phytotherapie* February 2017.
- Nagai T., Inoue R., Inoue H. and Suzuki N., 2002. Scavenging capacities of pollen extracts from *Cistus ladaniferus* on autoxidation, superoxide radicals, hydroxyl radicals and DPPH radicals. *Nut Res*; 22:519-526.
- Nergiz, C., & Otles, S. (2003). Some characteristics of *Nigella sativa* L. seed cultivated in Egypt and its lipid profile. *Food Chemistry* (83), pp. 63-68.

- Nickavar, B., et al. Chemical composition of the fixed and volatile oils of *Nigella sativa* L. from Iran. *Z Naturforsch C*, 2003. 58(9-10): p. 629-31.
- Nikolett Czipa, Clive J. C. Phillips, and Béla Kovács, A Composition of acacia honeys following processing, storage and adulteration, *J.Food Sci Technol*. 2019 Mar.
- Norsharina I, Maznah I, Iqbal S, Latiff LA. 2013. Anti- aggregation effects of thymoquinone against Alzheimer's β - amyloid in vitro. *Med Plants Res* 7: 2280–2288.
- Nzeako, B.C.; Al-Namaani, F. The antibacterial activity of honey on *helicobacter pylori*. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2006, 6, 71–76.
- Oršolić, N.; Terzić, S.; Šver, L.; Bašić, I. Honey-bee products in prevention and/or therapy of murine transplantable tumours. *J. Sci. Food Agric*. 2005, 85, 363–370.
- Oshchepkova Iul, Veshkurova ON, Rogozhin EA, Musoliamov AKh, Smirnov AN, Odintsova TI, Egorov TsA, Grishin EV, Salikhov ShI , Isolation of the lipid-transporting protein Ns-LTP1 from seeds of the garden fennel flower (*Nigella sativa*), *Bioorg Khim*. 2009.
- Perveen T, Haider S, Zuberi NA, Saleem S, Sadaf S, Batool Z. 2014. Increased 5- HT levels following repeated administration of *Nigella sativa* L.(black seed) oil produce antidepressant effects in rats. *Sci Pharm* 82: 161–170.
- R.M. Ibrahim, N.S. Hamdan, R. Mahmud, M.U. Imam, S.M. Saini, S.N. Rashid, S.A. Abd Ghafar, L.A. Latiff, M. Ismail A randomised controlled trial on hypolipidemic effects of *Nigella sativa* seeds powder in menopausal women, *J. Transl. Med* (2014).
- R. O'Mahony, H. Al-Khteer, D. Weerasekera, N. Fernando, D. Vaira, J. Holton, C. Basset Bactericidal and anti-adhesive properties of culinary and medicinal plants against *Helicobacter pylori*, *World J. Gastroenterol.*, 11 (47) (2005), pp. 7499-7507.
- Radad K, Moldzio R, Taha M, Rausch WD. 2009. Thymoquinone protects dopaminergic neurons against MPP+ and rotenone. *Phytother Res* 23: 696–700.
- Rajpurkar, A.; Dhabuwala, C.B.; Jiang, Y.; Li, H. Chronic cigarette smoking induces an oxidant/antioxidant imbalance in the testis. *J. Environ. Pathol.Toxicol. Oncol.* 2000, 19, 369– 373.
- Rajpurkar, A.; Jiang, Y.; Dhabuwala, C.B.; Dunbar, J.C.; Li, H. Cigarette smoking induces apoptosis in rat testis. *J. Environ. Pathol.Toxicol. Oncol.* 2002, 21, 243–248.

- Ramadan, M.F., Nutritional value, functional properties and nutraceutical applications of black cumin (*Nigella sativa* L.): an overview. *Int J Food Sci Tech*, 2007. 42: p. 1208-1218.
- Ramadan, M.F. and J.-T. Mörsel, Analysis of glycolipids from black cumin (*Nigella sativa* L.), coriander (*Coriandrum sativum* L.) and niger (*Guizotia abyssinica* Cass.) oilseeds. *Food Chem*, 2003.
- Raynoo Thanan, Shinji Oikawa, Yusuke Hiraku, Shiho Ohnishi, Ning Ma, Somchai Pinlaor, Puangrat Yongvanit, Shosuke Kawanishi, and Mariko Murata, Oxidative Stress and Its Significant Roles in Neurodegenerative Diseases and Cancer, *Int J Mol Sci*. 2015.
- Rchid H, Chevassus H, Nmila R, Guiral C, Petit P, Chokairi M, et al. *Nigella sativa* seed extracts enhance glucose-induced insulin release from rat-isolated Langerhans islets. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18:525-529.
- Rietjens, I.M.; Boersma, M.G.; Haan, L.; Spenkelink, B.; Awad, H.M.; Cnubben, N.H.; van Zanden, J.J.; Woude, H.; Alink, G.M.; Koeman, J.H. The pro-oxidant chemistry of the natural antioxidants vitamin C, vitamin E, carotenoids and flavonoids. *Environ. Toxicol Pharmacol*. 2002, 11, 321–333.
- Rodrigo, R.; Gonzalez, J.; Paoletto, F. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. *Hypertens. Res*. 2011, 34, 431–440.
- Rodrigo, R.; Prat, H.; Passalacqua, W.; Araya, J.; Bächler, J.P. Decrease in oxidative stress through supplementation of vitamins C and E is associated with a reduction in blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin. Sci*. 2008, 114, 625–63.
- S.A.el sohaimya S.H.D.MasrybM.G.Shehataa, Physicochemical characteristics of honey from different origins, *Annals of Agricultural Sciences*, December 2015, Pages 279-287.
- S. Ajlouni, P. Sujirapinyokul, Hydroxymethylfurfuraldehyde and amylase contents in Australian honey, *Food Chem*, 119 (3) (2010).
- S.F. Haque, M. Nasiruddin, A. Najmi, Rahat Ali Khan, Indigenous herbal product *Nigella sativa* proved effective as an anti-obesity therapy in metabolic syndrome, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 6(1):61-64 .January 2013.
- S. Swarnakar, K. Ganguly, P. Kundu, A. Banerjee, P. Maity, A.V. Sharma, Curcumin regulates expression and activity of matrix metalloproteinases 9 and 2 during prevention and healing of indomethacin-induced gastric ulcer, *Journal of Biological Chemistry* 2005.

Saeed Samarghandian, Tahereh Farkhondeh,¹ and Fariborz Samini², Honey and Health: A Review of Recent Clinical Research, *Pharmacognosy Res.* 2017 Apr-Jun; 9(2): 121–127.

Sahebkar A, Beccuti G, Simental-Mendía LE, Nobili V, Bo S, nigella sativa (black seed) effects on plasma lipid concentrations in humans: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials, *Pharmacol Res.* 2016 Apr.

SAIDI, B. (2010). La graine de Nigelle : remède sacré ou sacré remède? Paris: Iqra et Les Quatres Sources.

Salem ML, Hossain MS. Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *Int J Immunopharmacol.* 2000; 22:729–740.

Sara Hosseini, Samira Shahraki, Alireza Ebrahimzadeh Bideskan, Mohammad Naser Shafei, Hamid Reza, Sadeghnia, Mohammad Soukhtanloo, Farzad Rahmani, Abolfazl Khajavi Rad, Thymoquinone alleviates renal interstitial fibrosis and kidney dysfunction in rats with unilateral ureteral obstruction, *Phytotherapy*, June 2019.

Sarfraz Ahmed, Siti Amrah Sulaiman, Atif Amin Baig, Muhammad Ibrahim, Sana Liaqat, Saira Fatima, Sadia Jabeen, Nighat Shamim, and Nor Hayati Othman, Honey as a Potential Natural Antioxidant Medicine: An Insight into Its Molecular Mechanisms of Action, *Oxid Med Cell Longev.* 2018.

Sedaghat R, Roghani M, Khalili M. 2014. Neuroprotective effect of thymoquinone, the *Nigella sativa* bioactive compound, in 6-hydroxydopamine-induced hemi-parkinsonian rat model. *Iran J Pharm Res.*

Selvaraj, N.; Bobby, Z.; Sathiyapriya, V. Effect of lipid peroxides and antioxidants on glycation of hemoglobin: An in vitro study on human erythrocytes. *Clin. Chim. Acta* 2006, 366, 190–195.

Shabana A, El-Menyar A, Asim M, Al-Azzeh H, Al Thani H. Cardiovascular benefits of black cumin (*Nigella sativa*). *Cardiovascular Toxicol* 2013; 13:9-21. -691.

Shapla, M. Solayman, N. Alam, M.I. Khalil, S.H. 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) levels in honey and other food products: effects on bees and human health, *Chem Cent J*, 12 (1.) (2018).

Shibata N, Kobayashi M. The role for oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Brain Nerve.* 2008 Feb; 60(2):157-70.

Shirpoor, A.; Ansari, M.H.; Salami, S.; Pakdel, F.G.; Rasmi, Y. Effect of vitamin E on oxidative stress status in small intestine of diabetic rat. *World J. Gastroenterol.* 2007, 13, 4340–4344.

- Sima Taghvaei Javanshir, Parichehreh Yaghmaei, Zahra Hajebrahimi, Thymoquinone ameliorates some endocrine parameters and histological alteration in a rat model of polycystic ovary syndrome, *Int J Reprod BioMed* Vol. 16. No. 4. pp: 275-284, April 2018.
- Sirajudeen, K.N.; Erejuwa, O.O.; Sulaiman, S.A.; Wahab, M.S.; Salleh, M.S.; Gurtu, S. Impaired Nrf2-ARE pathway contributes to increased oxidative damage in kidney of spontaneously hypertensive rats: Effect of antioxidant (honey). *Int. J. Cardiol.* 2011, 152, S45.
- Siti Amrah Sulaiman, Mohd Suhaimi Wahab, Omotayo Erejuwa, Effects of Honey and Its Mechanisms of Action on the Development and Progression of Cancer, *Molecules* 19(2):2497-522 · February 2014.
- Siti Amrah Sulaiman, Asiful Islam, Ibrahim Khalil, Nazmul Islam, Mohammed Moniruzzaman, Abdul Mottalib, Siew Hua Gan, Physicochemical and antioxidant properties of Bangladeshi honeys stored for more than one year, *BMC Complementary Medicine and Therapies*, October 2012.
- Socha R, Juszczak L, Pietrzyk S, et al (2009) Antioxidant activity and phenolic composition of herb honeys. *Food Chem* 113:568–74.
- Spichiger, R.-E. (2002). *Botanique systématique des plantes à fleurs : une approche phylogénétique nouvelle des angiospermes des régions tropicales*. PPUR presses polytechniques.
- Sulaiman, S.A.; Erejuwa, O.O.; Wahab, M.S.; Sirajudeen, K.N.; Salleh, M.S.; Gurtu, S. Antioxidant protection of Malaysian tualang honey in pancreas of normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Annales d'Endocrinologie*. (Paris) 2010, 71, 291–296.
- Sulaiman, S.A.; Erejuwa, O.O.; Wahab, M.S.; Sirajudeen, K.N.; Salleh, M.S.; Gurtu, S. Effect of glibenclamide alone versus glibenclamide and honey on oxidative stress in pancreas of streptozotocin-induced diabetic rats. *Int. J. Appl. Res. Nat. Prod.* 2011, 4, 1– 10.
- Tartibian B, Hajizadeh Maleki B, The effects of honey supplementation on seminal plasma cytokines, oxidative stress biomarkers and anti-oxidants during 8 weeks of intensive cycling training. *J. Androl.* 2011.
- Taskin, M., Alankus-Caliskan, O., Anil, H., Abou-gazar, H., Akhan, I., & Bedir, E. (2005). Triterpène saponins from *Nigella sativa* L. *Turkish J Chem* (29), 561-569.
- Terrab A., Vega-Pérez J.M., Díez M.J. and Heredia F.J., 2001. Characterization of northwest Moroccan honeys by gas chromatographic-mass spectrometric analysis of their sugar components. *J Sci Food Agric*; 82:179-185.

- Terrab A., Diez M.J. and Heredia F.J., 2003. Palynological, Physicochemical and color characterization of Moroccan honeys: Orange (*Citrus* sp.) honey. *International Journal of Food Science and Technology*;38:387-394.
- Thomas, M.C.; Groop, P.H. New approaches to the treatment of nephropathy in diabetes. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2011, 20, 1057–1071.
- Topal, F. Celebi, Effects of *Nigella sativa* aqueous extracts on gastric acid secretion in isolated rat stomach, *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.* 17 (4) (2011).
- Tulukcu, E., A comparative study on fatty acid composition of black cumin obtained from different regions of Turkey, Iran and Syria. *Afr J Agr R*, 2011. 6(4): p. 892-895.
- Uttara, B.; Singh, A.V.; Zamboni, P.; Mahajan, R.T. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: A review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr. Neuropharmacol.* 2009, 7, 65–74.
- Vaillancourt F, Silva P, Shi Q, Fahmi H, Fernandes JC, Benderdour M. Elucidation of molecular mechanisms underlying the protective effects of thymoquinone against rheumatoid arthritis. *J Cell Biochem* 2011; 112: 107-117.
- Wahab, M.S.; Erejuwa, O.O.; Sulaiman, S.A.; Sirajudeen, K.N.; Salleh, M.S.; Gurtu, S. Antioxidant protective effect of glibenclamide and metformin in combination with honey in pancreas of streptozotocin-induced diabetic rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2010, 11, 2056– 2066.
- Wahab, M.S.; Erejuwa, O.O.; Sulaiman, S.A.; Sirajudeen, K.N.; Salleh, M.S.; Gurtu, S. Differential responses to blood pressure and oxidative stress in streptozotocin- induced diabetic wistar-kyoto rats and spontaneously hypertensive rats: Effects of antioxidant (honey) treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2011, 12, 1888–1907.
- Wisnu Barlianto^{1, 2}, Muhammad Irawan^{1, 2}, Desy Wulandari^{1, 2}, Potential immunomodulation effect of *nigella sativa* on peripheral blood eosinophil count, serum IgE level and improvement of clinical manifestation in asthmatic children, *Clinical and Translational Allergy* 2018.
- Wulf Dröge, Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function , *Physiol Rev*, 2002 jan.
- X Liu, HA Aisa, X Xin, A new fatty acid ester from *Nigella sativa* var. *hispidula* Boiss showing potent anti-protein tyrosine phosphatase 1B activity, *Natural product research*, 2019.

Yao, L.K.; Razak, S.L.A.; Ismail, N.; Fai, N.C.; Asgar, M.H.A.M.; Sharif, N.M.; Aan, G.J.; Jubri, Z. Malaysian gelam honey reduces oxidative damage and modulates antioxidant enzyme activities in young and middle aged rats. *J. Med. Plants Res.* 2011, 5, 5618–5625.

Y. S. Abulfadl, N. N. El-Maraghy, A. A. E. Ahmed, S. Nofal, and O. A. Badary, "Protective effects of thymoquinone on D-galactose and aluminum chloride induced neurotoxicity in rats: biochemical, histological and behavioral changes," *Neurological Research*, vol. 40, no. 4, pp. 324–333, 2018.

Zahra Gholamnezhad, Mohammad Hossein Boskabady, Mahmoud Hosseini, Effect of *Nigella sativa* on immune response in treadmill exercised rat, *BMC Complementary Medicine and Therapies*, December 2014, 14:437.

Zaoui A, Cherrah Y, Mahassini N, Alaoui K, Amarouch H, Hassar M, Acute and chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil, *Phytomedicine* 2002.

ANNEXE

Les différents composants de *N.sativa*

Lipides Simples	Acide laurique C12	Acide myristique C14	Acide palmitique C16
	Acide arachidique C20	Acide b��h��nique C22	Acide lignoc��rique C24
	Acide myristol��ique C14:1	Acide palmitol��ique C16:1	Acide marganol��ique C17:1
	Acide linol��nique C18:3	Acide eicosano��ique C20:1	Acide eicosadi��no��ique C20:2
	Monoacylglyc��rols	Diacylglyc��rols	Triacylglyc��rols (> 20 compos��s)
	��-Sitost��rol	5-Stigmast��rol	Isofucost��rol
	��7-Stigmast��rol	��7-Av��nast��rol	Cholest��rol
	Lanost��rol	Stigma-5,22-dien- 3- beta-D- Glucopyranoside	24-m��thylloph��nol
	Obtusifoliol	Citrostad��niol	Loph��nol
	24-M��thyl��necycloarta Nol	Cycloart��nol	��-amyrine
	Tirucallol		
	cycloart-23-m��thyl - 7,20, 22-triene-3 ��,25- diol	cycloart-2,3- m��thyl - 7,20- tri��ne-3��30-diol	cycloart-3-one-7,22 - di��ne-24-ol
	��-tocoph��rol	��-tocoph��rol	��-tocoph��rol
Lipides Complexes	Sulfoquinovosyldiacylglyc��rol	c��r��broside	Monogalactosyldiacylglyc��rol Digalactosyldiacylglyc��rol
	Cylglyc��rol		
	Phosphatidylcholine	Phosphatidyl��than Olamine	Phosphatidyls��rine
	Lyso- Phosphatidyl��thanolamine	lyso-phosphatidylcholine	
Glucides	Arabinose	Xylose	Lyxose
	Maltose	Saccharose	Raffinose
Protides	Lysine	Leucine	Isoleucine
	Alanine	Ph��nylalanine	Cystine
	Proline	Histidine	M��thionine
	Thr��onine	Tryptophane	Tyrosine

	Lipase		
Minéraux	Potassium	Calcium	Magnésium
	Fer	Zinc	Manganèse
Vitamine S	Rétinol (vitamine A)	Thiamine (vitamine B1)	Riboflavine (vitamine B2)
	Acide folique (vitamine B9)	Acide ascorbique (vitamine C)	Tocophérols (vitamine E)
Terpène S	p-cymène	p-cymène-8-ol	Thymoquinone
	Dithymoquinone	α -terpinène	γ -terpinène
	Carvacrol	Carvone	Carvène (= d-limonène)
	β -pinène	Thymol	Sabinène
	Eucalyptol (= 1,8 - cinéole)	Acétate de myrtényle	α -phellandrène
	γ -himachalène	Linalool	Terpinéol
	β -myrcène	Camphène	Oxydo- himachalène
	Bornéol	(E)-patchénol	(Z)- β -ocimène
	Cys-sabinène hydrate	Trans-sabinène hydrate acétate	Néral (= Citral B)
	Dihydrotagétone	Myrténol	Fenchone
	p-mentha- 1,5 - diène- 8-ol	α -cubénène	
	Longifolène	α -cadinène	γ -cadinène
	(E)-caryophellène α -duprézianène	(Z)-caryophellène β -patchoulène	14-hydroxy-9- épi-(E) Carophyllène γ - patchoulène
	(Z)- β -farnésène	Cadalène	(Z,Z)-farnésol
	α -Eudesmol	β -Eudesmol	α -longipinène
	β - sélinène	β -Bourbonène	β -Elèmène
	7-épi-sélinène	α -ylangène	β -ylangène
	cis- α -bergamotène	β -panasinsène	épizonarène
	cycloart-2,3- méthyl-7,20-triène - 3 β 30-diol	cycloart-3-one-7,22- diène-24-ol	
	β -carotène		
	α -hédérine		mélianthine

Saponin es	3-O-[β-D-xylopyranosyl-(1,3)- α-l-rhamnopyranosyl-(1,2)- α-L-arabinopyranosyl]- hédéragénine		
	3-O-[α-L-rhamnopyranosyl-(1,2)-α-l-arabinopyranosyl] hédéragénine		
	3-O-[β-D-xylopyranosyl-(1,3)-α-l-rhamnopyranosyl-(1,2)-α-L-arabinopyranosyl]-28-O- [α-L-rhamnopyranosyl-(1,4)-β-D-glucopyranosyl-(1,6)-β-D-glucopyranosyl]- hédéragénine		
	3-O-[β-D-xylopyranosyl-(1,3)-α-L-rhamnopyranosyl-(1,4)-β-D-glucopyranosyl]-11-methoxy-16-hydroxy-17-acetoxy hédéragénine		
	3-O-[β-D-xylopyranosyl-(1,3)-α-L-rhamnopyranosyl-(1,2)-α-L-arabinopyranosyl]-28-O-α-L-rhamnopyranosyl-(1,4)-β-D-glucopyranosyl-(1,6)-β-D-glucopyranosyl]-hédéragénine		
	3-O-[α-L-rhamnopyranosyl-(1,2)α-L-arabinopyranosyl]-28-O-α-L-rhamnopyranosyl-(1,4)-β-D-glucopyranosyl-(1,6)-β-D-glucopyranosyl]-hédéragénine		
Alcaloïde s	Nigellidine	Nigellidine 4-O-sulfite	Nigellicine
	Nigellimine	Nigellimine N-oxyde	
	Nigellidine Nigellimine	Nigellidine 4-O-sulfite Nigellimine N-oxyde	Nigellicine Nigellimine N-oxyde
	Nigellamine A1	Nigellamine A2	Nigellamine A3
	Nigellamine A5	Nigellamine B1	Nigellamine C
Flavonoï des	Quercétine 3-O-β-glucopyranosyl-(1,2)-O-β-galactopyranosyl-(1,2)-O-β-Kaempférol 3-O-β-glucopyranosyl-(1,2)-O-β-galactopyranosyl-(1,2)-O-β-glucopyranoside		
	Quercétine3-O-(6-féruloyl-β-glucopyranosyl)-(1,2)-O-β-galactopyranosyl-(1,2)-O-β-glucopyranoside		
	Kaempférol 3-O- [β-D-glucosyl- (1→2) -O-β-D-glucosyl (1→2)] glucoside		
	Quercétine 3-glucoside	Kaempférol 3-glucoside	Rutine=Quercétine3-rutinoside
	Amentoflavone	Apigénine	
Non classés	2-octanol	n-octanol	n-nonanol
	n-nonanal	n-décanal	2-(Z)-nonène-1-al
	n-décane	diméthylionène	α-calacorène
	cis-muurola-3,5-diène C4H9-S-S-C3H7 I	α-néo-clovène C4H9-S-S-C4H9 I	thuja-2,4(10) diène C3H7-S-S-C3H7 II
	C4H9-S-S-C4H9 II	hexanal	2-hepténal
	garnial	γ-terpin-7-al	p-anisaldéhyde
	alpha-campholénal	2-dodécenal	n-tétradécane
	4-isopropyl-9-	3-méthyl nonane	1-méthyl-3-

	methoxy-1-methyl-1cyclohexene		propylbenzène
	1, 3,5-triméthyl benzène	silphiperforl-4,7(14)-diène	cis-muurola-3,5-diène
	heptèn-2-one	2-undécanone	p-méthyl acétophénone Carvone
	cis dihydrocarvone	camphre	
	tridécanone	artémisia cétone	géranyl acétone
	(E)-anéthole dill-apiole	méthyl eugénol caryophyllényl alcool	1,8-p-menthadiène-4-ol myristicine
	acétate du cis- verbényle	acétate du (Z)-3-hexénol	acétate du 2-(E)-heptényle
	l'acide vanillique épicatechine catéchine ester éthylique de l'acide octanoïque	ester éthylique de l'acide nonanoïque	ester éthylique de l'acide décanoïque
	ester éthylique de l'acide tétradécanoïque	ester éthylique de l'acide pentadécanoïque	ester méthylique de l'acide hexadécanoïque
	ester éthylique de l'acide hexadécénoïque	ester éthylique de l'acide heptadécanoïque	l'acide férulique l'acide oléique
	ester éthylique de l'acide linoléique	ester éthylique de l'acide linoléique	ester méthylique de l'acide linoléique
	ester éthylique de l'acide octadécanoïque	Acétate d'isobornyle	acétate de 4-terpinényle
	Acide parahydroxybenzoïque	acide rallique	acide chlorogénique

N° d'identification :

TITRE

Phytochimie et propriétés pharmacologiques de la plante de *Nigella sativa* et les perspectives thérapeutiques de son miel

Thèse soutenue le 29/06/2020

Par Mohamed Aziz CHEKATT

RESUME:

La plante de *Nigella sativa* a fait l'objet de plusieurs études scientifiques, ayant montré les propriétés pharmacologiques de ses graines et leurs extraits étonnamment diverses, attribuées en grande partie à leur activité anti-oxydante exercée principalement par la thymoquinone.

Malheureusement, le miel fabriqué à partir des fleurs de cette plante n'a pu bénéficier d'un tel niveau d'études, et ses propriétés pharmacologiques demeurent méconnues, d'où l'objectif de ce travail de thèse est d'attirer l'attention des chercheurs sur le grand potentiel thérapeutique de ce miel, d'abord en mettant en lumière ses propriétés physico-chimiques, dont un grand pouvoir anti-oxydant (richesse en composés phénoliques), et ensuite en présentant les nombreuses études menées sur d'autres échantillons de miels, ayant montré l'existence d'une corrélation entre ce pouvoir et les différentes propriétés pharmacologiques.

MOTS CLES : *Nigella sativa*, Thymoquinone, Composés phénoliques, Anti -oxydant.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Spina ROSELLA	Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire	Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème ☐

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

③ Médicament

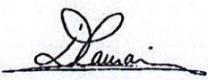
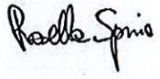
4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D' IMPRIMATUR

Date de soutenance : 29/06/2020

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : Mohamed Aziz CHEKATT <u>Sujet</u> : Phytochimie et propriétés pharmacologiques de la plante de Nigella sativa et les perspectives thérapeutiques de son miel. <u>Jury</u> : Président : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur des universités. Directeur : Mme Rosella SPINA, Maître de conférences. Juges : M. Jean Marie CORDIER, Pharmacien. Mme Asmaa EL FATNI, Pharmacienne.	Vu, Nancy, le 25 mai 2020 <table><tr><td>Le Président du Jury</td><td>Directeur de Thèse</td></tr><tr><td>Dominique LAURAIN-MATTAR</td><td>Rosella SPINA</td></tr><tr><td>M.</td><td>M.</td></tr></table>  	Le Président du Jury	Directeur de Thèse	Dominique LAURAIN-MATTAR	Rosella SPINA	M.	M.
Le Président du Jury	Directeur de Thèse						
Dominique LAURAIN-MATTAR	Rosella SPINA						
M.	M.						
Vu et approuvé, Nancy, le 8.06.2020 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine, 	Vu, Nancy, le 10.06.2020 Le Président de l'Université de Lorraine,  Pierre MUTZENHARDT N° d'enregistrement : 11176 C CHEKATT						